



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Otimização da formulação de um medicamento manipulado para o tratamento da mucosite

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação

Mónica Castro Pinto

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientadores: Dr. Teófilo Vasconcelos
Dr^a. Rita Palmeira de Oliveira

Covilhã, outubro de 2013

Agradecimentos

Aos verdadeiros protagonistas do sucesso do projeto, os meus orientadores em toda a plenitude da palavra. Ao Dr. Teófilo Vasconcelos pelo companheirismo nos momentos conturbados e nos momentos de orgulho, pela motivação e força constantes, pela amizade, pelo apoio incondicional e, principalmente, por acreditar em mim. Guardo comigo a sua visão e conhecimento notável. Sempre disponível, sempre dedicado, sempre presente. À Dra. Rita Palmeira de Oliveira pelo grande profissionalismo, pelos conhecimentos de excelência transmitidos e condução dedicada do trabalho. Um muito obrigado pela paciência, pela exigência e pelo que me ensinou.

À Dra. Maria José Coelho da Farmácia Central em Ovar e restante equipa (Dra. Kathy, Dr. Daniel, Dr. Catarina, Dra. Paula, Dra. Rita, Dra. Fátima, Isabel, Toninho) por me proporcionarem uma experiência altamente enriquecedora conduzida com uma leveza e frescura muito agradável, contrastando com o trabalho árduo característico do estágio. Obrigado por me transmitirem o verdadeiro sentido de trabalho de equipa consistente, sempre aliado a uma boa disposição e dedicação inigualáveis.

Aos meus grandes amigos pela partilha do verdadeiro “sangue, suor e lágrimas”, pelo apoio incondicional e pela amizade perfeita com que me brindam diariamente e sem a qual este projeto não seria levado a cabo.

Um agradecimento muito sentido ao meu alicerce: à mãe por ser incansável e por me transmitir o verdadeiro significado de uma mulher forte e lutadora e ao pai pelos valores que me incutiu e pelo exemplo de que com esforço e trabalho, tudo se pode alcançar. A toda a família pelo amor incondicional e pelo otimismo constante, por me trazer sempre para a luz e acreditar em mim nos momentos de sufoco do meu percurso académico.

Ao Centro Hospitalar Cova da Beira, na pessoa do Prof. Dr. Miguel Castelo Branco, pela disponibilização de material para o projeto.

À Prof Dr^a Ana Palmeira de Oliveira pela colaboração na parte das análises microbiológicas e ao Dr. João Santos Silva pelo apoio na realização dos procedimentos experimentais.

Ao Dr. Neil Hartman, Dra. Caroline Watt, Dra. Shahana Chowdhury e Dr. James Hindmarch pela visão e conhecimentos transmitidos que enriqueceram a minha jornada

Resumo

Este documento está dividido em dois capítulos. O primeiro capítulo descreve o estágio em Farmácia Comunitária e o segundo capítulo diz respeito à componente de investigação.

Capítulo 1: Tive a oportunidade de testemunhar como o farmacêutico é polivalente. Durante cinco meses, contatei com diversas áreas farmacêuticas na Farmácia Central de Ovar, o que demonstrou ser uma ótima experiência, um processo de aprendizagem contínuo. Tornou-se evidente que o farmacêutico é, realmente o profissional do medicamento e o primeiro profissional de saúde que o público procura. Isto acrescenta valor à profissão e esplan a forte relação de confiança entre o farmacêutico e o utente.

Capítulo 2: A mucosite é uma inflamação severa da mucosa oral geralmente observada em doentes oncológicos que foram expostos a radioterapia e/ou quimioterapia. Pode limitar a eficácia do tratamento anticancerígeno e afetar a qualidade de vida do doente. A combinação de bicarbonato de sódio, lidocaína e nistatina é largamente utilizada em Hospitais Portugueses devido ao seu rápido e fácil processo de manufatura mas carece de dados de estabilidade. Este trabalho pretendeu otimizar esta formulação de forma a reduzir o custo do processo de manufatura e aumentar a sua eficácia. Na parte I do estudo, foi estudado um novo processo de manufatura e a formulação foi modificada por inclusão de diferentes agentes de viscosidade: metilcelulose (MC 0,5% e MC 2,0%), hipromelose (HP 2.0%) e goma xantana (GX 0,5%) com o objetivo de potenciar a sua eficácia por aumento do período de contato dos componentes ativos com a mucosa danificada. A substituição de bicarbonato de sódio injetável (1A) pela forma em pó (1B) foi estudada com o intuito de desenvolver uma formulação mais económica. As formulações foram estudadas relativamente à aparência, viscosidade e pH durante três meses, a duas condições de armazenamento (2-8°C e temperatura ambiente). A qualidade microbiológica foi avaliada de acordo com o método preconizado na Farmacopeia Portuguesa. As formulações contendo bicarbonato de sódio injetável e bicarbonato de sódio em pó apresentaram propriedades semelhantes. A inclusão de derivados de celulose ou goma xantana não alterou os parâmetros iniciais de pH. Estas formulações apresentaram uma viscosidade superior ao controlo (5 cP) variando de 25,9 cP a 15972 cP, na seguinte ordem crescente de viscosidade: MC 0,5% > GX > MC 2% > HP 2%. As formulações HP e MC 2% foram excluídas do estudo devido à sua viscosidade demasiado elevada. Uma vez que os testes microbiológicos demonstraram contaminação na parte I, foi adicionado metilparabeno às outras formulações. Uma nova formulação contendo MC 1% foi explorada por ser expetável alcançar uma viscosidade mais adequada. Todas as formulações revelaram pH e aparência adequados. A inclusão de metilparabeno teve um efeito positivo na estabilidade microbiológica. MC 0,5% apresentou uma viscosidade indesejável, sendo excluída do estudo seguinte. A parte III do trabalho teve como objetivo avaliar a aceitabilidade das

três formulações selecionadas (controle (1B), MC 1% E GX, adicionados de metilparabeno). Doze voluntários humanos saudáveis (22 -57 anos; 6 homens e 6 mulheres) foram recrutados para o estudo de palatabilidade. Embora bem aceite, a inclusão de agentes viscosificantes não favoreceu as propriedades palatáveis das formulações. Concluimos que a melhor estratégia para o tratamento da mucosite é a formulação que contém bicarbonato de sódio em pó, nistatina, lidocaína, parabenos, metilcelulose 1% ou goma xantana 0,5%.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária, tecnologia farmacêutica, medicamento manipulado, mucosite, nistatina, derivados de celulose, goma xantana, palatibilidade

Abstract

This document is divided into two chapters. The first chapter discusses the training in Community Pharmacy and the second chapter refers to the component of research.

Chapter 1: I had the opportunity to witness how multitasked the pharmacist can be. I spent five months in contact with a wide range of pharmaceutical areas in “Farmácia Central de Ovar” and it was a great experience, a continuous learning process. It was clear that the pharmacist really is the expert in drugs and the first healthcare professional that the public goes to. This adds value to the profession and shows the strong and trustful relation between the pharmacist and the patient.

Chapter 2: Mucositis is a severe inflammation of the oral mucosa usually observed in oncology patients who have been exposed to radiotherapy and/or chemotherapy. It can limit the effectiveness of cancer treatment and affect the quality of life of the patient. A compounded combination of sodium bicarbonate, lidocaine and nystatin is largely used in Portuguese Hospitals because of its very easy and quick preparation process but it lacks stability data. The present work intended to optimize this formulation in order to reduce manufacturing cost and improve efficacy properties. In the first part of this study, a new manufacturing process was studied, and the formula was modified by including different viscosity-agents (methylcellulose (MC 0.5% and 2.0%), hypromellose (HP 2.0%) and xanthan gum (Gx 0.5%) with the aim of improving efficacy by extending the contact period of the active compounds with the damaged mucosa. The substitution of injectable sodium bicarbonate (1A) for the powder form (1B) was studied in order to provide a more economic formulation. Formulations were studied regarding appearance, viscosity and pH over three months, at two storage conditions (2-8°C and room temperature). Microbiologic quality was assessed according to the Portuguese Pharmacopoeia method. Formulations using injectable sodium bicarbonate and its powder form presented similar properties. The inclusion of cellulose derivatives or xanthan gum did not alter the initial pH parameters. These formulations presented higher viscosity than control (5 cP) ranging from 25,9 cP to 15972 cP, as follows: MC 0,5% > Gx > MC 2% > HP 2%. HP and MC 2% formulations were excluded due to their high viscosity. Since microbiology tests showed contamination in part 1, methylparaben was added to the other formulations. A new formula containing MC 1,0% was explored since it was expected to have a more adequate viscosity. All formulations showed adequate pH and appearance. The inclusion of methylparaben had a positive effect in microbiological stability. MC 0.5% presented an undesirable viscosity being excluded from the further study. The third part of the study intended to evaluate the acceptability of the three formulations selected (control (1B), MC 1.0% and GX added of methylparaben). Twelve healthy human volunteers (22 - 57 years old; 6 male and 6 female) were recruited for the palatability study. Despite well accepted, the

inclusion of viscosity agents did not improved the formulation palatability properties. It was concluded that the best approach to the management of mucositis is the formulation containing sodium bicarbonate (powder form), nystatin, lidocaine, parabens, methylcellulose 1% or xanthan gum 0.5%.

Keywords

Community Pharmacy, pharmaceutical tecnology, pharmaceutical compounding, mucositis, cellulose derivatives, xanthan gum, palatability.

Índice

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Capítulo 1	1
1. Introdução	1
2. Organização da Farmácia	2
3. Informação e documentação científica	11
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	12
5. Aprovisionamento e armazenamento	14
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	19
7. Dispensa de medicamentos	22
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	28
9. Conclusão	33
Capítulo 2	
1. Introdução	35
1.1 Mucosite - etiologia e patologia	35
1.2 Terapêutica da mucosite	37
1.3 Preparações para administração oral	40
2. Parte I	43
2.1 Introdução	43
2.2 Materiais e métodos	51
2.3 Resultados	55
2.4 Discussão	61
3. Parte II	
3.1 Enquadramento	63
3.2 Resultados	64
3.3 Discussão	67
4. Parte III	
4.1 Introdução	69
4.2 Materiais e métodos	71
4.3 Resultados	72
4.4 Conclusão	74
5. Limitações do estudo	75
6. Perspectivas futuras	75
7. Referências Bibliográficas	77
Anexos	80
Anexo I- Leitura das placas de microbiologia	82

Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama de Ishikawa	45
Figura 2 - Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade	56
Figura 3 - pH das preparações durante o estudo de estabilidade	57
Figura 4 - Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade realizado à temperatura ambiente	59
Figura 4 - Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade realizado nas amostras conservadas no frio	59
Figura 6 - Resultados do pH das diversas preparações aquando da sua preparação	60
Figura 7 - pH das preparações durante o estudo de estabilidade realizado à temperatura ambiente	60
Figura 8 - pH das preparações durante o estudo de estabilidade realizado nas amostras conservadas no frio	61
Figura 9 - Resultados do pH das diversas preparações aquando da sua preparação	64
Figura 10 - pH das preparações durante o estudo de estabilidade realizado à temperatura ambiente	65
Figura 11 - pH das preparações durante o estudo de estabilidade realizado nas amostras conservadas no frio	65
Figura 12 - Resultados da viscosidade das diversas preparações aquando da sua preparação .	66
Figura 13 - Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade realizado à temperatura ambiente	67
Figura 14 - Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade realizado nas amostras conservadas no frio	67
Figura 15 - Classificação global de cada formulação.	73
Figura 16 - Classificação de cada formulação por género (Homem - H; Mulher - M)	73

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais agentes quimioterápicos responsáveis pela mucosite oral	35
Tabela 2: Impacto dos CQA's nos CPP's (A cor verde sinaliza as situações de baixo risco, a cor amarela identifica situações de risco médio e a cor vermelha sinaliza as situações de risco elevado) CPP - Critical Process Parameters; CQA - Critical Quality Attributes.....	46
Tabela 3: Composição das formulações analisadas na parte I e na parte II do trabalho.	51
Tabela 4: Parâmetros para a determinação da viscosidade das formulações em estudo	54
Tabela 5 Resultados da viscosidade das diversas preparações aquando da sua preparação ...	58
Tabela 6: Impacto atual dos CCP's nos CQA's.....	62
Tabela 7: Impacto atual dos CPP's e CQA's.....	68
Tabela 8: impacto atual dos CPP's nos CQA's no final do estudo	74

Lista de Acrónimos

ADM	Assistência na Doença dos Militares
ADSE	Assistência na Doença aos Servidores do Estado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
cP	centiPoise
CPP	Critical Process Parameters
CQP	Critical Quality Attributes
DCI	Denominação Comum Internacional
FGP	Formulário Galénico Português
FP	Farmacopeia Portuguesa
GX	Goma Xantana
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina-1
IPO	Instituto Português de Oncologia
ISOO	International Society of Oral Oncology
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MC	Metilcelulose
NCI	National Cancer Institute
PIC	Preço Inscrito na Caixa
PVF	Preço de Venda da Fatura
PVP	Preço de Venda ao Público
QbD	Quality by Design
RPM	Rotações por minuto
SAD	Doença Sazonal Afetiva
SAD/PSP	Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública
SBC	Sindicato dos Bancários do Centro
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α

Capítulo 1

Farmácia Comunitária

1.Introdução

O desenvolvimento da Farmácia como local de primeira escolha do doente para resolver os seus problemas de saúde, nomeadamente no que se refere a patologias caracterizadas por sintomas ligeiros e em situações agudas, é hoje uma realidade inquestionável reconhecida por todos.

A Farmácia Comunitária, sendo um espaço de prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade, tem uma missão social de relevo não só de promoção do uso racional do medicamento como de educação terapêutica, não se limitando à mera dispensa de medicamentos. De facto, todos os dias, milhares de atos farmacêuticos conferem confiança e qualidade no circuito do medicamento e acrescentam valor à intervenção analítica, sendo que perante a população que serve, os farmacêuticos são sinónimo de segurança, de qualidade, de eficácia e de valor acrescentado para o país. Este crédito e reconhecimento são as “armas” da farmácia comunitária face à nova realidade concorrencial com o aparecimento de outras superfícies de comercialização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). A nova realidade concorrencial do setor, impulsionou a adoção de medidas de gestão rigorosa, de cariz empresarial, que passam pela criação de uma identidade/imagem própria conducente à inequívoca distinção.

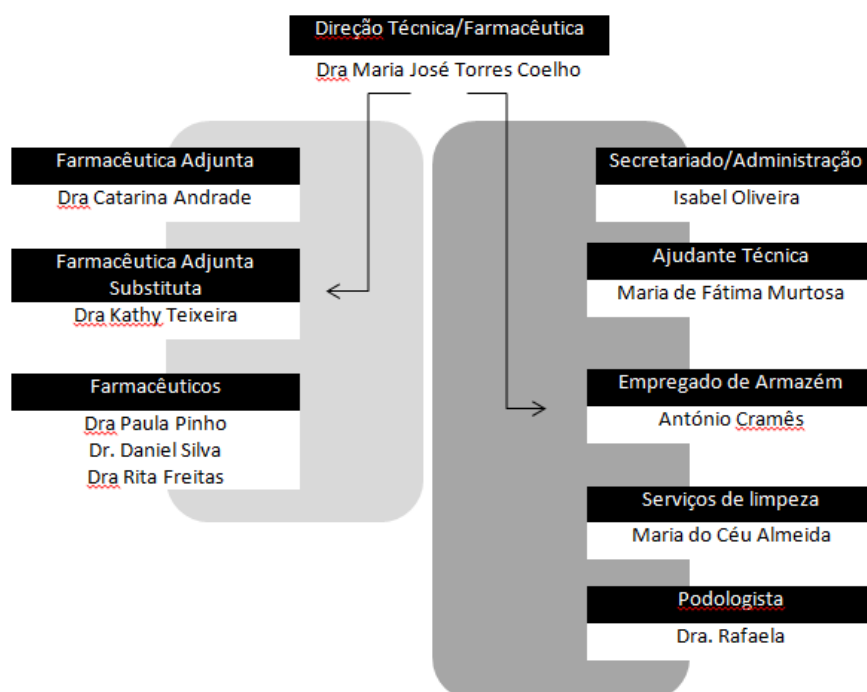
A Farmácia comunitária atual oferece instalações atrativas e equipamentos adequados, técnicos altamente qualificados capazes de estabelecer uma comunicação excelente com o utente, disponibiliza produtos e serviços que elevam o grau de satisfação dos clientes, fidelizando-os, e tem a capacidade de se adaptar rapidamente à evolução dos mercados.

2. Organização da Farmácia

2.1. Composição do quadro de pessoal da Farmácia

A Farmácia Central de Ovar apresenta uma organização perfeitamente ajustada às necessidades dos utentes, com um claro investimento em profissionais de saúde qualificados para garantir o melhor atendimento e aconselhamento ao público. A composição do seu quadro de pessoal justifica os cuidados de saúde de excelência pelos quais é reconhecida.

Quadro de pessoal da Farmácia



Como se pode verificar, o quadro farmacêutico e não farmacêutico da Farmácia Central corrobora os artigos 23º e 24º, espelhados no Decreto-Lei nº 307/2017, de 31 de Agosto de 2007. Dispõe de, pelo menos, um diretor técnico e outro farmacêutico e os farmacêuticos constituem a maioria dos trabalhadores da farmácia. Estão presentes técnicos de farmácia e outro pessoal devidamente habilitado para coadjuvar nas atividades diárias subjacentes ao funcionamento da farmácia.

2.2. Funções e responsabilidades

A equipa de profissionais que integra a Farmácia Central de Ovar tem as suas funções e responsabilidades bem definidas, concordantes, uma vez mais, com o descrito no Decreto-Lei nº 307/2017, de 31 de Agosto de 2007.

É da competência do **diretor técnico** da Farmácia:^[1]

- a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- c) Promover o uso racional do medicamento;
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- e) Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

O diretor técnico pode ser coadjuvado por farmacêuticos e por pessoal devidamente habilitado, sob a sua direção e responsabilidade.

O Manual de Boas Práticas Farmacêuticas deve acompanhar sempre o farmacêutico em todo o seu trabalho por promover a excelência no exercício da sua função. Neste manual são descritas as responsabilidades que um **farmacêutico** deve assumir:^[2]

- A principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, pelo que deve promover o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança
- Aconselhar sobre o uso racional dos medicamentos, e a monitorização dos doentes, entre outras atividades no âmbito dos cuidados farmacêuticos
- Assegurar a máxima qualidade dos serviços que prestam
- Respeitar e aderir aos princípios enunciados no seu código de ética
- Supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário

- Garantir também que o pessoal de apoio possui formação atualizada para as tarefas que desempenha

As responsabilidades inerentes à profissão farmacêutica devem estar claramente definidas.

As competências que o farmacêutico deve professar são:

- Manter-se informado a nível científico, ético e legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente.
- Assumir a formação contínua como uma obrigação profissional.
- Investir na sua formação por frequência de cursos de formação científica e técnica, simpósios, congressos, encontros profissionais e científicos, sessões clínicas internas da farmácia, e ainda a leitura de publicações que contribuam para a sua atualização profissional e reforço das suas competências.
- Manter permanentemente atualizado o *curriculum vitae*, sempre que se justifique por atividades com relevância curricular.

No que diz respeito à diferenciação da profissão farmacêutica, são de salientar as seguintes atividades específicas e exclusivas do farmacêutico:

- Contato com outros profissionais de saúde;
- Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- Cedência de medicamentos;
- Seguimento Farmacoterapêutico;
- Contato com os centros de informação dos medicamentos;
- Gestão da formação dos colaboradores;
- Gestão das reclamações;
- Definição de padrões de qualidade que permitam a auto-avaliação da qualidade da atividade profissional e que, simultaneamente, possam servir de base para uma auditoria externa como forma de acreditação profissional;
- Frequência de cursos de auditoria que lhes permitam aplicar os conhecimentos adquiridos na avaliação das suas próprias atividades profissionais e assumir as auditorias como uma forma de evolução profissional.

O ajudante técnico de farmácia tem como função auxiliar na execução das várias atividades inerentes ao funcionamento da farmácia. De salientar que o seu trabalho deve ser feito sempre sob supervisão de um farmacêutico por implicar intervenção nas diversas etapas do circuito do medicamento.

O apoio administrativo/financeiro está encarregue da gestão de farmácia nas suas diversas vertentes: comercial, financeira e de recursos humanos. É responsável pela

organização de toda a documentação, pela faturação mensal, gestão dos fornecedores, pagamentos, entre outras atividades que suportam a farmácia.

2.2. Espaço físico e funcional da Farmácia

A totalidade da Farmácia ocupa três pisos:

No primeiro piso, a farmácia apresenta um pequeno hall de informação designado por “i saúde” com diversos panfletos, brochuras e revistas tanto informativos de temáticas preocupantes de saúde como publicitários de produtos vendidos na farmácia.

A zona de atendimento ao público é composta por 7 balcões individuais para garantir a privacidade do utente, direcionadas para um atendimento diferenciado. Um dos balcões encontra-se na zona de dermocosmética para um aconselhamento personalizado.

Os produtos em exposição ao público estão dispostos por áreas e devidamente identificados com o respetivo nome: medicação familiar, fitoterapia, puericultura, veterinária, perfumaria, dermocosmética e capilares. A Farmácia Central prima pela imagem, sendo assim, estes lineares são minuciosamente decorados de forma apelativa e a sua reposição é diária.

Junto a cada balcão de atendimento, encontra-se um expositor onde também se dispõe diversos produtos, geralmente, promocionais ou sazonais. Da mesma forma, encontram-se algumas gôndolas distribuídas pelo amplo espaço interior da Farmácia que exibem produtos da mesma natureza. Numa zona mais resguardada, encontra-se o frigorífico onde estão arrumados os produtos que exigem conservação sob refrigeração como, por exemplo, vacinas, insulina, anéis vaginais, colírios, entre outros.

Como complemento do excelente atendimento da farmácia, está sempre disposto um recipiente decorativo com rebuçados para os utentes e brindes para as crianças, desde balões a lápis infantis e chapéus. Também se encontram disponíveis várias amostras de produtos, nomeadamente, estéticos e artigos de merchandising de oferta para os utentes: canetas, suportes para arquivar receitas, calendários, porta-medicamentos, entre outros. Esta iniciativa da Farmácia Central de Ovar é muito apreciada pelos utentes e surge como um elemento diferenciador significativo.

Neste piso também se encontra um gabinete de consulta que garante a privacidade do utente para um aconselhamento mais personalizado e onde são prestados diversos serviços farmacêuticos, são eles: medição de tensão arterial, determinação dos níveis de glicémia, do

colesterol total, triglicerídeos, testes de gravidez, podologia, administração de injetáveis, avaliação nutricional, saúde e bem-estar. Este gabinete é constituído por uma mesa com duas cadeiras junto a um móvel de suporte e uma marquesa para os casos em que o atendimento/tratamento o exige.

Encontramos também uma área isolada que prima pela discrição pois destina-se a atender os utentes abrangidos pelo Programa da Metadona.

Adjacente a toda esta vasta área de atendimento, encontra-se uma área de trabalho dividida em três espaços. Tem um local de escritório munido de bancadas, computadores e impressoras, destinado a funções administrativas e de gestão da Farmácia, além de móveis e prateleiras de arquivo de toda a documentação inerente ao estabelecimento. Apresenta também uma zona de bancadas onde se processa a conferência e recepção de encomendas, etiquetagem dos produtos que a exigem, faturas dos diversos fornecedores, receitas conferidas e por conferir dos diversos organismos, etc.

Compreende um móvel onde estão dispostos os medicamentos encomendados (identificados por um sistema de papéis cor-de-rosa onde consta o nome do utente e o produto que encomendou) e os medicamentos pagos que aguardam que o utente os venha buscar (identificados por um sistema de papéis amarelos).

Trata-se da zona de maior arrumação dos medicamentos, nomeadamente no Robot instalado neste piso, onde se armazena a maior porção de produtos. Possui também um sistema de prateleiras deslizantes onde estão armazenados leites infantis, papas e soros, dispositivos médicos, meias de compressão, medicamentos NSRM de elevada procura pelos utentes (é conveniente que estejam dispostos num local de fácil e rápido acesso), entre outros.

No segundo piso encontra-se o Gabinete da Direção Técnica da Farmácia, o laboratório (que possui uma área de documentação científica auxiliar às funções desempenhadas no mesmo) e os cacifos respetivos do pessoal da Farmácia. Inclui também vários locais de armazém de produtos que não se consideram prioritários para ocuparem a zona de armazenamento mais acessível ao local de atendimento. Também possui várias prateleiras onde estão guardados os produtos homeopáticos.

O terceiro piso possui uma sala de convívio: uma área social com varanda, equipada com cozinha e uma mesa, destinada às refeições do pessoal. Esta área também é utilizada para as reuniões de todo o corpo de trabalho da Farmácia. À semelhança dos outros pisos, tem também várias áreas de armazém de produtos.

Todos os pisos dispõem de instalações sanitárias. De salientar que a casa de banho disponível para os utentes (no primeiro piso) está ajustada a utentes portadores de deficiência física.

A Farmácia usufrui ainda de um lugar de estacionamento junto da saída para o exterior.

2.4. Elementos exteriores e interiores distintivos da Farmácia

A Farmácia Central beneficia de uma localização geográfica privilegiada, instalada ao nível da rua, na Praça da República, em frente à Câmara Municipal, no centro da cidade de Ovar. Possui uma fachada antiga, mas perfeitamente recuperada e conservada, integrando o aspeto pitoresco dos edifícios em volta.

Apresenta boa visibilidade e fácil acesso, através de uma rampa de acesso que permite a deslocação de cidadãos portadores de deficiência às suas instalações.

Está devidamente identificada com um letreiro com a inscrição “Farmácia Central”, a “cruz verde” luminosa e a placa verde das Farmácias Portuguesas. Durante a noite, nos dias em que a Farmácia Central se encontra de serviço, a cruz verde encontra-se iluminada.

A identificação da proprietária e Diretora Técnica da Farmácia está visível numa placa afixada à entrada do estabelecimento. É possível ainda visualizar o horário de funcionamento da Farmácia bem como a informação, atualizada diariamente, das farmácias do município em regime de serviço permanente. Junto à porta de acesso pela via pública, encontra-se também um postigo lateral de segurança para atendimento noturno.

Duas montras exteriores, perfeitamente integradas na arquitetura do edifício, expõem diversos produtos, fundamentalmente, sazonais e produtos de cosmética/dermofarmácia. Por se tratar de um ponto importante de publicidade da Farmácia e promoção de saúde, as montras são altamente cuidadas e a exposição dos produtos feita de forma inteligente direcionada para cativar a apreciação e preferência do público-alvo. Esta área encontra-se impecavelmente decorada e convidativa a quem passa no exterior.

As Boas Práticas da Farmácia descrevem várias linhas orientadoras quanto ao espaço interior da Farmácia, surgem assim como uma ferramenta de gestão capaz de ajudar na melhoria contínua do sistema de Qualidade na Farmácia Comunitária. As instalações da Farmácia Central encontram-se perfeitamente concordantes com a recomendação.

O amplo espaço interior da Farmácia Central prima por um aspeto profissional e moderno aliado a um ambiente muito acolhedor e calmo, reunindo assim as condições necessárias à comunicação ótima com os utentes. Encontra-se adequadamente limpa, ventilada e com uma iluminação devidamente ajustada. De salientar que, em toda a farmácia, as superfícies de trabalho, armários e prateleiras são lisos, laváveis e em material adequado como aconselhado pelo Manual de Boas Práticas.

No interior da Farmácia Central de Ovar encontra-se visível a identificação da proprietária Dra. Maria José Torres Coelho (Dra. Técnica da Farmácia). Todos os farmacêuticos e colaboradores da Farmácia são portadores de um cartão de identificação onde consta o seu nome e título profissional.

Em duas áreas distintas da Farmácia, encontram-se divulgados os serviços farmacêuticos prestados na mesma. Também está exposta a informação de que é proibido fumar e a placa de cor vermelha do livro de reclamações que incluiu a informação de como proceder na eventualidade de uma reclamação relativa aos serviços prestados na Farmácia.

A sala de espera contém um sofá onde os utentes se podem sentar para atenuar o desconforto enquanto aguardam o atendimento. Esta zona encontra-se repleta de áreas de exposição de produtos de saúde no âmbito da lei em vigor, está disposta de uma forma inteligente e apelativa ao utente.

A área de atendimento é composta por sete balcões separados que garantem a privacidade do doente e estão dispostos de forma a que não haja elementos que dificultem a comunicação/visualização entre o farmacêutico e o utente.

Aliada à privacidade conseguida pelos balcões separados fisicamente, há ainda um gabinete de consulta farmacêutica à parte destinado ao atendimento que propicia um ambiente de confidencialidade e livre de interrupções e distrações, previsto para assegurar ao utente maior comodidade e confiança em explicar o caso ao farmacêutico ou colaborador habilitado. Este espaço é utilizado também para a prestação de outros serviços farmacêuticos.

No segundo andar encontra-se o laboratório perfeitamente ajustado às atividades desempenhadas no mesmo. Possui superfícies de trabalho lisas e em material adequado além de que o material de medição de parâmetros se encontra permanentemente em condições de utilização.

Cada vez mais se evidencia a importância de sistemas de segurança devidamente implementados que protejam os utentes, farmacêuticos, colaboradores e medicamentos. Neste sentido, além do postigo de atendimento anteriormente referido, existem várias

câmaras de vigilância com gravação de imagem no interior da farmácia, um sistema de alarme contra intrusão e furto, extintores de incêndio de fácil acesso e sinalização da saída. Quando o piso se encontra escorregadio por ter sido lavado, é devidamente sinalizado para prevenir possíveis acidentes. Para evitar situações constrangedoras em alturas de muito movimento, está implementado um sistema de senhas para que cada utente aguarde a sua vez e seja mantida a ordem de chegada à Farmácia.

2.5. Equipamentos gerais e específicos da Farmácia

A Farmácia Central possui todo o equipamento geral e específico necessário à sua atividade. As suas instalações compreendem balcões de atendimento, bancadas de trabalho, cadeiras, bancos, mesas, escadotes, móveis de apoio, armários, etc. Dispõe também de todo o tipo de meios informáticos de apoio à gestão da Farmácia (computadores, impressoras) e material necessário para faturação e atendimento.

A Farmácia tem todos os suportes necessários para armazenar os diferentes produtos conforme as respetivas normas de conservação, quer se trate de matérias-primas, quer de medicamentos e outros produtos acabados. No caso específico de medicamentos que devem ser armazenados sob refrigeração (entre os 2°C e os 8°C) como vacinas, insulinas, anéis vaginais, alguns colírios e vitaminas, existe um frigorífico que contempla estas condições.

Periodicamente, são verificadas as condições de temperatura, humidade, iluminação e contaminação química e biológica das instalações, em especial do armazém, laboratório e zona de dispensa dos medicamentos e outros produtos. É efetuada uma limpeza, higiene e ventilação da Farmácia diariamente. Para facilitar este procedimento, as superfícies de trabalho, armários e prateleiras são lisas e laváveis.

O laboratório está equipado com todo o equipamento adaptado aos produtos preparados previsto por lei (Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro) como por exemplo, balança, almofarizes, funis de vidro, papel de filtro, espátulas, pipetas graduadas, etc.

A Farmácia também dispõe de Farmacopeias, Formulários e documentação oficial de acordo com a legislação vigente e outras normas.

2.6. Recursos informáticos

O sistema informático pode considerar-se uma ferramenta indispensável na Farmácia Comunitária da atualidade. O sistema informático utilizado na Farmácia Central é o Sifarma 2000, uma aplicação eficiente, intuitiva e rápida na execução de tarefas rotineiras na farmácia.

O Sifarma 2000 facilita o processamento da faturação do receituário, que envolve várias operações como: loteamento de receitas, faturação dos lotes aos organismos, retificação da faturação, registo automático do receituário dos psicotrópicos.

As vendas também se encontram facilitadas com este sistema. O menu Vendas possui uma série de funcionalidades que apoiam, tornam mais rápido e diminuem eventuais erros no ato da dispensa. Para isso, contribuem, entre outras, as seguintes funções: cálculo dos encargos para o utente nos medicamentos comparticipados, mediante a introdução do código informático de cada organismo; verificação de interações entre medicamentos na mesma receita (este alerta é muito importante nomeadamente no caso de interações medicamentosas potencialmente graves (ex: varfarina e aspirina)); efetuar e regularizar vendas suspensas; gestão de stock; listagem de grupos homogéneos.

Em termos de aprovisionamento, permite executar e enviar propostas de encomenda, além de rececionar, colocar em stock e confirmar a encomenda, através do menu Encomendas. As principais funções deste menu são: gestão de encomendas, elaboração e envio de proposta de encomenda, receção de encomendas e acesso ao correio eletrónico.

Este sistema também compreende um menu de Clientes, onde é possível aceder à ficha dos utentes registados na Farmácia onde constam os seus dados bem como o histórico de compras dos mesmos. Possui ainda informação sobre os produtos (dicionário onde são apresentados todos os produtos aprovados pelo Infarmed, ficha de produto, histórico de compras e vendas do produto, informação científica quanto à posologia, indicações terapêuticas, efeitos adversos, etc.). Também possibilita gerir devoluções, imprimir códigos de barras, aceder ao cartão das Farmácias Portuguesas e todas as atividades associadas ao mesmo. O Sifarma permite uma pluralidade de funções e é, sem dúvida, uma ferramenta essencial ao bom funcionamento da Farmácia, o que justifica que esteja instalado em todos os seus computadores. Para aceder ao mesmo, cada operador possui um código e senha de acesso.

2.7. Tarefas sem apoio informático

Sem dúvida que o sistema informático Sifarma 2000 é indispensável em Farmácia Comunitária, no entanto, existem várias atividades de suporte a ser realizadas sem recorrer a este. A atividade farmacêutica neste ramo é bastante dependente da comunicação por via telefónica principalmente para contactar os fornecedores. Sabe-se que, cada vez mais, a Farmácia tem que estar atenta à vertente económica e tem que assegurar uma gestão de qualidade. Deve ser cuidadosa quanto ao stock de produtos que armazena e deve evitar encomendas desnecessárias de produtos que podem correr o risco de ficar na prateleira sem rotatividade. Sendo assim, é muito frequente encomendar produtos solicitados pelos utentes que não estão disponíveis no momento na Farmácia por não apresentarem motivos que o justifiquem. Então, recorre-se inúmeras vezes aos fornecedores por via telefónica para o efeito.

3. Informação e Documentação Científica

Sendo o farmacêutico considerado o especialista do medicamento, é muito importante que detenha conhecimento de qualidade, atualizado e adequado sobre medicamentos e outros produtos para poder proporcionar o melhor atendimento possível ao utente. Torna-se assim essencial a existência de uma biblioteca na Farmácia. Pode ser utilizado o recurso a fontes de informação em suporte físico ou digital que contenham informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização do medicamento. Na Farmácia Central, a função primordial da biblioteca é o esclarecimento de dúvidas e confirmação de conhecimentos já adquiridos pelos farmacêuticos. Publicações como o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo das Características do Medicamento (RCM) são considerados de acesso obrigatório no momento da cedência de medicamentos.

A Farmácia Central dispõe ainda de outras publicações complementares para consulta, são elas:

- Farmacopeia Portuguesa
- Formulário Galénico Português
- Martindale, The Extra Pharmacopeia
- Pharmacopea Lusitana
- Direito Farmacêutico
- Manual Merck

- Sistemas de gestão da qualidade
- Manual de Medicinas Complementares
- Homeopatia e aconselhamento farmacêutico
- Dermofarmácia e Cosmética
- Dicionário Médico
- Manuais de microbiologia e antibióticos, entre outros.

Os Centros de Documentação e Informação mais utilizados em Portugal são:

- Centro de Informação de Medicamentos (CIM) - uma unidade funcional estruturada da Ordem dos Farmacêuticos, destinada a proporcionar informação objetiva e em tempo útil sobre o medicamento;
- Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME), uma plataforma da Associação Nacional das Farmácias que pretende prestar suporte à atividade farmacêutica, com informação técnica e científica atualizada sobre medicamentos. Além desta plataforma, para um apoio mais específico relativamente a manipulados, a ANF criou o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF).

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

É conveniente definir com rigor alguns conceitos descritos no Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto:

- **Medicamento:** toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;
- **Substância psicotrópica:** é a substância química que age principalmente no sistema nervoso central, onde altera a função cerebral e temporariamente muda a percepção, o humor, o comportamento e a consciência;
- **Estupefaciente:** qualquer substância que atue no sistema nervoso, que tenha capacidade de provocar analgesia, sono ou inconsciência e cujo uso prolongado provoque dependência;

- **Medicamento genérico:** medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;
- **Preparado oficial:** qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia comunitária ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço;
- **Fórmula magistral:** qualquer medicamento preparado numa farmácia comunitária ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado.

Sistemas de classificação mais usados em Farmácia Comunitária

- Classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) é uma classificação utilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que consiste em classificar os fármacos em diferentes grupos, representados por letras e correspondentes ao grupo anatómico (A - Aparelho digestivo e metabolismo; B - Sangue e órgãos hematopoiéticos; C - Aparelho cardiovascular), e subgrupos, representados por números, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.
- Classificação Farmacoterapêutica consiste na identificação dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas, sendo que os grupos são identificados por numeração romana (I - Medicamentos Anti-infecciosos; II - Sistema nervoso cerebrosinal)
- Classificação por Forma Farmacêutica agrupa os medicamentos de acordo com a sua forma farmacêutica: formas sólidas (comprimido, cápsula), formas semissólidas (creme, pomada) e formas líquidas estéreis e não estéreis (solução).

A Farmácia Central possui uma pluralidade de medicamentos e produtos de saúde para ir de encontro às necessidades dos utentes. Estão disponíveis medicamentos em geral, medicamentos genéricos, psicotrópicos e estupefacientes, preparações oficinais e magistrais, medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos, produtos fitoterapêuticos, produtos para alimentação especial e dietéticos, produtos cosméticos e dermofarmacêuticos, dispositivos médicos e medicamentos e produtos de uso veterinário.

Localização de um medicamento ou produto de saúde nas instalações da Farmácia

Devido à diversidade de produtos existentes na Farmácia Central, é fulcral que o seu armazenamento seja bem executado e esteja documentado para consulta. O sistema informático Sifarma 2000 permite que, ao criar a ficha de algum produto, se inclua a sua localização (Ex: ROB (armazenado no Robot), HOM (zona dos homeopáticos), PIL (gaveta das pílulas anti contraceptivas), CAP (prateleiras dos capilares), VET (produtos veterinários), etc. O Sifarma permite também verificar se o produto se encontra em stock. Sendo assim, quando algum produto é solicitado pelo utente (quer por via telefónica, quer no estabelecimento da Farmácia), o farmacêutico desloca-se ao seu local habitual de armazenamento para averiguar se, de facto, o produto se encontra na Farmácia. Caso não o encontre, recorre ao sistema informático onde verifica o stock do produto e a especificação do seu armazenamento. Quando o sistema acusa que existe algum produto disponível na Farmácia e este não é encontrado, pode ser devido a várias situações: ao rececionar o produto houve um erro ao determinar a quantidade recebida e foi inserido um número superior ao que realmente foi recebido, foi vendido o produto sem ter sido faturado no sistema e dado baixa do mesmo, o produto foi armazenado num local que não corresponde ao habitual ou já foi dada entrada do produto na Farmácia mas ainda não se procedeu ao seu armazenamento e está à espera de ser devidamente guardado.

5.Aprovisionamento e Armazenamento

Critérios para a seleção de um fornecedor

Devido à importância de um fornecedor no contexto de Farmácia Comunitária, a Farmácia Central faz a sua escolha de forma inteligente e fundamentada, que permita obter o maior rendimento aliado ao melhor serviço para o utente. Os parâmetros determinantes na seleção dos fornecedores são:

- Credibilidade e reconhecimento pelas autoridades competentes - Associação Portuguesa de Certificação (APCER), Instituto Português da Qualidade (IPQ) e Infarmed.
- Qualidade no serviço de entrega das encomendas, incluindo o respetivo prazo.
- Preços aplicados
- Condições de pagamento
- Possíveis bonificações

A Farmácia Central optou por trabalhar com a OCP Portugal, Cofanor e Alliance Healthcare.

CrITÉRIOS de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde

O produto ideal a ter numa Farmácia é aquele que consegue satisfazer as necessidades do utente, que é rentável para a Farmácia e que tem rotatividade. Além destes aspetos base, a Farmácia Central procura ter alguma variedade de medicamentos e produtos de saúde para se adequar às preferências do utente e poder prestar o melhor serviço personalizado possível.

A Farmácia Central tem também em consideração a questão sazonal. Por exemplo, é feito um investimento mais significativo em produtos como protetores solares nos meses que antecedem o verão, pois é quando são mais procurados.

A aquisição de medicamentos e outros produtos deve ser feita de forma cuidada para evitar acumulação de stocks e despesas desnecessárias para a Farmácia.

CrITÉRIOS de armazenamento

A Farmácia Central possui um Robot que permite o armazenamento da maioria dos MSRM. Há alguns critérios a ter em consideração, nomeadamente se a embalagem se adequa ao Robot (embalagens demasiado grandes ou demasiado pequenas não são aceites) além de que não é aconselhado guardar no Robot medicamentos muito frágeis que possam partir (por exemplo, ampolas).

Quando se armazenam os produtos no Robot, estes são reconhecidos pelo código de barras e é inserido o respetivo prazo de validade. Assim, aquando da cedência dos medicamentos, torna-se possível seguir a regra FEFO “First Expire, First Out”, ou seja, os medicamentos que se encontram mais próximos do término do prazo de validade são os primeiros a sair do Robot.

Por norma, os psicotrópicos e estupefacientes são armazenados num local seguro (por exemplo, um cofre), no entanto, desde que o Robot foi instalado na Farmácia, estes medicamentos passaram a ser armazenados juntamente com os outros no Robot.

A Farmácia dispõe de um frigorífico onde armazena vários produtos em condições de 2-8°C, dispostos em gavetas e agrupados de acordo com a sua função. Os produtos que requerem refrigeração são: anéis vaginais, insulinas, vacinas, alguns colírios, alguns cremes para acne, algumas soluções orais, vitaminas, cápsulas vaginais, etc.

Existe uma área por trás dos balcões de atendimento onde estão guardadas as pílulas e os produtos ginecológicos, por ordem alfabética. Na zona de atendimento, existe também

um linear dedicado a produtos veterinários. No caso dos produtos homeopáticos, estes encontram-se guardados num armário no 2º piso, também por ordem alfabética.

Apresenta uma zona ampla dedicada inteiramente à dermofarmácia e cosmética, com lineares bastante apelativos e organizados por marcas (Bioderma, Eucerin, Avène, Uriage, Vichy, Clarins, Lierac). Dentro do linear de cada marca, os produtos estão expostos de acordo com a função do produto e o tipo de pele a que se destina (pele seca, sensível, oleosa, atópica, com tendência a acneica). Esta área compreende todo o tipo de cuidados de pele, desde cremes hidratantes de rosto e de corpo, cremes anti-rugas, leites de limpeza e desmaquilhantes, óleos e geles de banho, exfoliantes, cremes anti-manchas, anticelulíticos, produtos de higiene íntima, anti-estrias, protetores solares a produtos para homem como cremes de barbear, aftershaves e desodorizantes. Também se encontram expositores dedicados a perfumaria e a maquilhagem.

A Farmácia apresenta também uma área dedicada aos capilares, quer dispostos em prateleiras de exposição ou em gavetas. Em exposição, podemos verificar que há uma tendência para selecionar os produtos capilares de marcas competitivas e muito procuradas como Klorane, Vichy e Phyto. Em gavetas encontram-se preferencialmente os produtos de tratamento específico como champôs anticaspa, antiquerda, anti-seborreicos, de uso frequente, reestruturantes e calmantes do couro cabeludo, entre outros.

A Farmácia dispõe também de uma zona de higiene oral onde se encontram diversos elixires, pastas dentífricas, escovas de dentes, produtos de fixação de próteses dentárias, soluções bucais para infeções da boca e outros. A grande maioria destes produtos encontra-se exposta, os restantes estão guardados em gavetas.

Uma das áreas maiores da Farmácia pertence à Medicação familiar onde se encontram diversos MNSRM, geralmente para tratamento de patologias recorrentes, sazonais e de gravidade leve a moderada. São presença assídua nestes lineares os seguintes produtos: Buscopam®, Antigrippine®, Telfast®, Dulcolax®, Strepsils®, Imodium®, Kompensan® e Bisolvon®.

Existe ainda uma zona exposta de dispositivos médicos onde se encontram diversos produtos como: pensos, ligaduras, meias elásticas, cintas, faixas térmicas, almofadas cervicais e medidores de tensão arterial. A maioria deste tipo de material encontra-se nos armários deslizantes da zona de trabalho da Farmácia.

Junto a esta zona temos também a zona de ortopedia e podologia: calçado ortopédico, todo o tipo de palmilhas, limas, cremes reparadores de pés, para calcanhares gretados e durezas.

Numa zona mais discreta da Farmácia, existe um espaço de contraceção e sexualidade que inclui vários tipos de preservativos, lubrificantes e outros dispositivos e acessórios.

A área de puericultura ocupa a entrada da Farmácia e compreende todos os tipos de leites adequados às diferentes idades e condições específicas do bebé, papas, boiões de fruta e outros tipos de alimentação infantil, uma zona de brinquedos infantis, chupetas, biberões, produtos de higiene e tratamento para bebés, etc.

Ao lado, temos a zona dedicada à Gravidez onde encontramos cremes anti-estrias, cremes reestruturantes, bálsamos para amamentação, dispositivos para amamentação, soutiens adequados a grávidas, etc.

Na zona de fitoterapia encontramos uma gama de produtos naturais muito abrangente que inclui: chás, produtos para emagrecimento, drenantes, suplementos vitamínicos, etc.

Encomendas

A elaboração de uma encomenda requer sentido de responsabilidade e capacidade de gestão de meios financeiros por parte do farmacêutico que a executa. É importante que conheça os medicamentos habitualmente prescritos e os produtos de saúde mais solicitados pelos utentes. Para auxiliar nesta tarefa, o Sifarma 2000 dispõe de um menu de Gestão de Encomendas que permite efetuar uma proposta de encomenda. Aquando da realização da proposta da encomenda deve ter-se em atenção os produtos que são precisos repor (quando é atingido o mínimo de stock estipulado para um produto, este é sugerido de forma automática na proposta pelo Sifarma). No entanto, o farmacêutico tem à sua disposição o histórico de vendas do produto que o ajuda a prever, de forma aproximada, a necessidade ou não de o encomendar. É importante também ponderar a rotatividade do produto. Após a conferência da proposta da encomenda, esta é enviada para o fornecedor selecionado (ou até mesmo diretamente ao laboratório, usufruindo de bonificações). Para determinar o ponto da encomenda, podemos recorrer, novamente, ao sistema informático que tem a informação sobre o seu estado.

Quando a encomenda chega à Farmácia, vem acompanhada de uma guia de remessa/fatura que a identifica bem como os produtos encomendados. A receção da encomenda é feita com apoio do sistema informático mas implica também a sua conferência atenta relativamente aos seguintes parâmetros:

- Quantidade encomendada
- Dosagem recepcionada (quando se justifica)

- Estado da embalagem
- Prazo de validade
- Preço de venda na fatura (PVF), preço inscrito na caixa (PIC) e preço de venda ao público (PVP).

Assim que os produtos e medicamentos estão todos inseridos no sistema informático e são contabilizados para o stock da Farmácia, procede-se ao seu armazenamento.

Motivos que justificam uma devolução

A devolução de um produto pode ser feita por ponderação da Farmácia nos seguintes casos: embalagem danificada, embalagem incompleta, produto fora de prazo, produto alterado, remarcação de PVP, erro por parte da Farmácia no pedido efetuado na encomenda, o produto recebido não foi o encomendado.

Quando se deteta algum destes parâmetros, a Farmácia emite uma nota de devolução ao fornecedor que é colocada nos contentores de encomendas do respetivo fornecedor juntamente com o produto a devolver.

No entanto, por vezes há situações em que o pedido de devolução é efetuado por parte do próprio fabricante ou Infarmed. Há uma vigilância permanente no percurso dos medicamentos e produtos de saúde, desde o produtor até ao retalhista. Isto pode dever-se a produtos retirados do mercado, anomalia detetada em lotes específicos, perda de autorização de comercialização, substituição do produto, alteração de comparticipação, redimensionamento das embalagens, etc.

Margens legais de comercialização na marcação de preços

Na plataforma on-line do Infarmed encontra-se o documento que serve de base à aplicação das margens legais de Comercialização em Portugal e nos Países de Referência (este documento encontra-se em anexo). De igual forma, no Decreto-Lei nº.112/2011, de 29 de novembro encontra-se descrito o regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados. No caso dos produtos de saúde que são sujeitos a marcação de preço pela Farmácia, é importante ter em consideração o preço estipulado pelo fornecedor e as possíveis bonificações que foram aplicadas aquando da encomenda que possam ser refletidas num preço mais simbólico que permita à Farmácia tornar-se mais competitiva.

Prazo de validade

Por questões de segurança, é imperativo que a Farmácia controle da forma mais rigorosa possível o prazo de validade dos medicamentos e produtos de saúde para evitar que sejam dispensados produtos que possam ser potencialmente perigosos por ter expirado o prazo.

Assim sendo, quando é recebida uma encomenda, os produtos são todos verificados um a um quanto ao prazo de validade. O prazo é introduzido no sistema Sifarma 2000 na secção “Recepção de encomendas”. É importante verificar se o produto recepcionado já existe em stock porque caso haja stock do produto, não é conveniente alterar o prazo de validade a menos que seja inferior ao já registado.

Além da verificação dos prazos de validade ser executada na recepção da encomenda, a Farmácia também os controla mensalmente. Procede-se à impressão de uma lista de produtos com validade inferior a três meses. Estes produtos são todos recolhidos e é, novamente, verificado o seu prazo de validade. Nas situações em que se confirma que o prazo se encontra muito próximo de expirar, é feita uma devolução ao fornecedor. Regra geral, os fornecedores aceitam o produto de volta mas nos casos em que isso não acontece, é novamente devolvido à Farmácia e efetua-se uma quebra.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Pela Farmácia passa todo o tipo de pessoas, com todo o tipo de dúvidas distintas na procura de um único atendimento, aquele que as deixe totalmente satisfeitas e esclarecidas.

É importante que o farmacêutico tenha a capacidade de decifrar o tipo de utente que tem à sua frente para que possa ir de encontro ao esperado. O farmacêutico deve avaliar o nível sociocultural do utente para adequar o diálogo que utiliza, nomeadamente a terminologia médica mais científica ou os termos mais simples e de fácil compreensão (este é o caso do utente com um nível de escolaridade mais baixo e com menos conhecimentos ao nível de saúde). O farmacêutico deve procurar aconselhar o utente da forma mais adequada que garanta que a informação seja assimilada e compreendida, deve estar familiarizado com uma série de abordagens que lhe permitam transmitir os seus conhecimentos de forma apropriada, tendo sempre em consideração o tipo de utente que tem presente. O atendimento a idosos exige maior esforço por parte do farmacêutico para fazer chegar a informação correta pois, geralmente, apresenta dificuldades de audição e de visão, o que pode comprometer a transmissão dos conhecimentos. Sendo assim, a Farmácia Central adopta

várias estratégias: informação escrita quer nas embalagens, quer num documento à parte que o utente leva consigo e pode consultar; uso de pictogramas que sejam visualmente de fácil compreensão e que possam ser uma ajuda ao utente que não sabe ler e insistir para que o utente repita a informação transmitida para se certificar de que foi compreendida.

Prestar informação verbal e escrita ao utente, relativamente à posologia e ao modo de administração dos medicamentos

É sempre prestado aconselhamento relativamente à posologia e ao modo de administração dos medicamentos, garantindo que o utente compreendeu a informação. Quando a informação verbal não é suficiente, procede-se à informação escrita. Na Farmácia Central é prática comum facultar informação escrita ao doente, nomeadamente nas embalagens, tendo sempre o cuidado de não sobrecarregar de informação mas garantindo que o mais importante se encontre escrito.

Reconhecer como e quando transmitir ao utente informação relativa a precauções de utilização e contraindicações

O farmacêutico deve ser capaz de identificar situações em que é imperativo alertar o utente sobre precauções especiais ou contraindicações, como por exemplo, quando se trata de medicamentos sujeitos a muitas interações e quando se trata de um medicamento que o utente toma pela primeira vez.

Investigar a ocorrência de interações, efeitos indesejáveis e reações adversas dos medicamentos

O farmacêutico deve ser capaz de detetar interações por análise dos medicamentos que o utente foi buscar à Farmácia (esta questão pode ser auxiliada pelo Sifarma 2000). É importante que converse com o utente sobre a forma como toma os medicamentos e a sintomatologia associada para poder, assim, detetar possíveis efeitos indesejáveis e a sua origem. Para uma deteção mais fiel deste tipo de situações, o farmacêutico pode convidar o doente a proceder a um Seguimento Farmacoterapêutico de forma a investigar as situações anómalas.

Promover e aplicar os princípios da farmacovigilância

A Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos.^[1] O farmacêutico deve manter-se atento a possíveis sinais e sintomas descritos pelo utente que possam ter origem na medicação que o utente toma. Caso seja detetada alguma anomalia, este tem o dever de comunicar com celeridade as suas suspeitas. Se for, realmente, confirmado que o farmacêutico está presente uma reação adversa ao medicamento, deverá notificar as autoridades de saúde (Infarmed), de acordo com os procedimentos nacionais de farmacovigilância. A notificação de reações adversas ao medicamento deve conter informação sobre:

- Descrição da reação adversa (sinais e sintomas), bem como a sua duração, gravidade e evolução;
- Relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos;
- Medicamento suspeito, bem como data de início e de suspensão do medicamento, o seu lote, via de administração e indicação terapêutica;
- Outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os MNSRM).^[1]

Conservação adequada dos medicamentos no domicílio

Regra geral, os medicamentos armazenados na Farmácia sob refrigeração exigem que, no domicílio, se mantenha a sua condição de armazenamento. Anéis vaginais, insulinas, vacinas, entre outros, são produtos que necessitam deste cuidado. O farmacêutico incentiva o utente a cumprir com a temperatura estipulada para cada produto e alerta-o neste sentido. Referindo alguns exemplos, temos o caso das insulinas que devem realmente obedecer à condição de refrigeração até à abertura. No entanto, após a primeira utilização devem ser mantidas à temperatura ambiente e deve ser respeitado o prazo de utilização. Em situações de preparação de soluções orais na Farmácia, o utente é informado no sentido de guardar o preparado no frigorífico e que, após ter sido preparado pode ser utilizado até 7 dias. No caso de alguns colírios, é estipulado um prazo de utilização de um mês após abertura.

A Farmácia Central disponibiliza uma embalagem térmica aquando da dispensa dos medicamentos que requerem refrigeração para assegurar a sua conservação até ser colocado no frigorífico do domicílio.

Surpreendentemente, os utentes da Farmácia Central assimilaram os requisitos de refrigeração dos medicamentos e, praticamente sem exceção, referiam que tinham este cuidado e que armazenavam os produtos no frigorífico.

Valormed

A Valormed incentiva à reciclagem de embalagens de medicamentos, apelando ao lado responsável do cidadão. Disponibiliza contentores Valormed à Farmácia para providenciar o correto reencaminhamento dos medicamentos fora de uso ou cujo prazo de validade expirou. O utente é incentivado pelo farmacêutico a proceder à reciclagem dos produtos que cumprem os requisitos acima referidos, entregando-os na Farmácia. Estes produtos são colocados no contentor Valormed que, quando se encontra cheio, é pesado. O contentor é depois identificado com o peso registado e o código da Farmácia para que seja recolhido pelos distribuidores (nomeadamente, Cofanor, OCP ou Alliance). Desta forma, a Farmácia contribui para a reciclagem sustentada pela Valormed.

7. Dispensa de Medicamentos

A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos, o farmacêutico avalia a medicação dispensada com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação.^[1]

Prescrições médicas

A prescrição de medicamentos efetua-se mediante receita médica, devendo obedecer às disposições legais em vigor e, quando aplicável, atender às normas de orientação clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde, em articulação com a Ordem dos Médicos e a Ordem dos Médicos Dentistas.

Quando o utente se dirige à Farmácia com uma receita médica, o farmacêutico não se limita a dispensar os medicamentos que nela constam. É importante proceder à leitura atenta da prescrição, à receção administrativa e à confirmação da sua validade/autenticidade.

Há vários elementos que confirmam a autenticidade da receita médica e que devem ser verificados:

- a) Número da receita;
- b) Vinheta referente ao local de prescrição;
- c) Identificação do médico prescritor;
- d) Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;
- e) Entidade financeira responsável;
- f) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos
- g) Denominação comum internacional da substância ativa;
- h) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- i) Se aplicável, designação comercial do medicamento.

Além destes elementos, é conveniente averiguar se a receita médica trazida pelo utente não se trata de uma cópia.

Existe uma vasta lista de organismos de comparticipação e o farmacêutico deve estar atento ao selecionar o organismo em questão porque a percentagem de comparticipação varia consideravelmente. Alguns exemplos: Sistema Nacional de Saúde (SNS), Sistema Nacional de Saúde para Pensionistas (SNS-Pensionistas), Assistência na Doença aos Servidores do Estado (ADSE), Sistema de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública (SAD/GNR), entre outros. A partir de dia 1 de Abril de 2013 e segundo o Ofício Circular n.º 1208/2013, entrou em vigor um novo modelo de prescrição. Adicionalmente, o pagamento das comparticipações do Estado passou a ser responsabilidade do SNS para os beneficiários a ADSE, SAD/PSP, SAD/GNR e ADM.

Após a confirmação de que a receita médica se encontra de acordo com o proposto, o farmacêutico deve direcionar a sua atenção para os medicamentos prescritos pelo médico bem como a dosagem, forma farmacêutica e número de embalagens.

Em cada receita médica podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens.

O farmacêutico deve certificar-se que compreende a informação contida na receita, em especial no caso de receitas manuais que exigem maior atenção e que, por vezes, são de leitura difícil. O farmacêutico deve também estar familiarizado com alguma terminologia utilizada pelos médicos prescritores por intermédio de símbolos. Exemplos: id (uma vez por dia), bid (duas vezes por dia), sos (em caso de necessidade; geralmente, este símbolo médico aparece associado a analgésicos, isto é, o médico aconselha o utente a tomar o analgésico

apenas em caso de dor), 12/12 (12 em 12 horas), i.m. (injeção por via intramuscular), inj. (injetável), entre outros. Frequentemente, era também observada a simbologia “1-0-1” (ou variantes da mesma) que, neste caso, significa 1 toma ao pequeno-almoço e 1 toma ao jantar.

A primeira abordagem ao utente prende-se com averiguar se a medicação é para o próprio ou para algum familiar ou conhecido. Este aspeto é importante porque a terapia pode variar consoante a idade e o sexo do utente a que se destina. É recomendado que se questione o utente quanto à sua condição de saúde e sintomatologia para que se possa direcionar o atendimento e constatar se a terapêutica é adequada.

O farmacêutico deve avaliar farmacoterapeuticamente a terapêutica com base em: necessidade do medicamento, adequação ao doente, adequação da posologia, condições do doente/sistema para administrar o medicamento. ^[1]

Por vezes, ocorrem situações em que o farmacêutico deteta que a terapêutica prescrita é inadequada ou suscita dúvidas e, então, aconselha o utente a dirigir-se novamente ao médico ou entra em contato com o mesmo por via telefónica para esclarecimentos adicionais.

De igual modo, deve ser considerado o grau de conhecimento do utente relativamente à medicação prescrita pois, por vezes, este não a toma de acordo com o recomendado. Caso se verifique esta situação, a intervenção do farmacêutico é crucial para o sucesso da terapia do utente. O farmacêutico deve transmitir a informação correta relativamente à posologia e modo de administração dos medicamentos dispensados e certificar-se de que o utente assimilou os conceitos e que é capaz de os seguir assim que sair da Farmácia. Em situações em que o utente afirma estar familiarizado com a medicação, é, da mesma forma, conveniente que se proceda à revisão do processo com o farmacêutico.

O utente também deve ser informado relativamente às condições de armazenamento do medicamento em questão, as precauções a ter e possíveis efeitos adversos ou contraindicações. Esta questão deve ser reforçada principalmente quando o medicamento se destina a grupos sujeitos a maior risco: idosos, crianças e doentes crónicos. O Sifarma permite, inclusivamente, que se consulte a ficha do produto e se verifique as interações a que o produto está sujeito. Quando estamos presente uma situação de interação grave e totalmente contraindicada, esta aparece a vermelho. Sempre que se deteta uma associação que não acarreta problemas significativos para o doente, está sinalizada a verde.

Após ter sido transmitida toda a informação pertinente ao utente, os medicamentos podem ser dispensados. Procede-se à impressão no verso da receita de informações como o número de lote, o número da receita, o nome do utente e o organismo que comparticipa.

Existe também um local destinado à assinatura do utente. Ainda no verso da receita deve colocar-se a data, o carimbo da Farmácia e a assinatura do farmacêutico.

Em seguida, a receita é colocada numa gaveta para que, ao longo do dia, o farmacêutico responsável pela conferência da receita médica a possa recolher e proceder à sua verificação.

Na conferência de uma receita médica, o farmacêutico deve voltar a confirmar os elementos acima descritos para se certificar de que realmente a receita é válida, bem como se o organismo de comparticipação selecionado foi o correto. Em seguida, é importante verificar se a medicação dispensada corresponde ao que foi prescrito, tendo em conta o número de embalagens dispensadas, a dosagem, a forma farmacêutica e, caso se constate que houve uma substituição de um medicamento, esta deve integrar o mesmo grupo homogéneo. O impresso no verso da receita também é alvo de verificação, tanto da informação que foi impressa como a assinatura do farmacêutico, a data e o carimbo da Farmácia. Quando se deteta alguma anomalia neste processo, a comparticipação que a Farmácia deveria receber fica comprometida pois a receita pode não ser aceite. Assim, por vezes é incluída uma descrição a justificar o que não se encontra conforme. Depois, procede-se à organização das receitas por lote e por organismo, é impresso o verbete e os lotes são enviados para a ANF no final de cada mês.

Sistema informático e a dispensa de medicamentos

O Sifarma 2000 possui um menu denominado “Atendimento”. Através deste menu é possível aceder a várias opções: venda sem comparticipação, venda com comparticipação (a opção que permite processar receitas médicas), venda suspensa e aceder à listagem dos planos que dizem respeito aos organismos de comparticipação.

A venda suspensa diz respeito às situações em que o medicamento é cedido ao utente que o paga na totalidade e cuja receita será entregue mais tarde. Quando o utente leva a receita à Farmácia, a situação é regularizada, são aplicados os planos de comparticipação e o utente é reembolsado no valor da comparticipação. Existe, também, uma modalidade que permite efetuar vendas a crédito, isto é, o utente tem a possibilidade de ficar em dívida com a Farmácia e pagar mais tarde. Sempre que o utente recorre ao crédito, é emitido um talão de crédito até regularizar a situação, em alternativa à fatura.

O Sifarma também dispõe de opções que auxiliam o farmacêutico a prestar o melhor atendimento possível. Pode aceder à ficha do produto onde tem acesso ao stock do produto, ao preço aplicado, à localização do produto e à informação científica (posologia, indicações terapêuticas, efeitos adversos, contraindicações e interações com outros fármacos). Este

sistema também oferece a possibilidade de consultar o grupo homogéneo de um medicamento sempre que se pretende proceder a uma substituição.

Princípios dos acordos existentes com o SNS e com outras entidades

Como comparticipação entende-se que uma porção do medicamento se encontra financiada por um organismo como o Serviço Nacional de Saúde (o mais comum) ou outra entidade responsável como por exemplo SAMS - Quadros e Seguros de Saúde Multicare. Existem ainda os casos de complementaridade em que os utentes beneficiam de mais que um organismo. Nos casos de complementaridade o processo de dispensa varia um pouco, na medida em que é necessário duas impressões: uma na receita original e outra na cópia dessa. A impressão na cópia leva um código diferente da impressão na receita original que corresponde ao respetivo subsistema. Habitualmente também é necessário tirar fotocópia do cartão de identificação do subsistema.

Para além dos organismos e sistemas de complementaridade existem ainda portarias e despachos. O Decreto-Lei n.º48-A/2010, de 13 de Maio, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro, prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, o qual se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes (Anexo IV) estas portarias derivam normalmente da gravidade e natureza crónica da doença. De realçar que a receita deve trazer sempre referido pelo médico as portarias e despachos aplicáveis para que o utente possa usufruir de uma percentagem de comparticipação superior à referente ao sistema de saúde que é beneficiário.

Requisitos legais em vigor relativamente à dispensa de psicotrópicos/estupefacientes

Os psicotrópicos/estupefacientes são merecedores de atenção redobrada e seguem um procedimento normalizado que fornece instruções para o seu controlo legal. Geralmente, encontram-se guardados num cofre, no entanto, na Farmácia Central encontram-se juntamente com os medicamentos armazenados no Robot.

Quando são rececionados medicamentos estupefacientes/psicotrópicos, é guardado o original da fatura e um duplicado onde consta o número de registo de entrada dos medicamentos. Mensalmente, é enviada a documentação para o Infarmed que se encarrega do controlo legal.

Existe um farmacêutico responsável pela preparação e emissão das listas de entradas e saídas de psicotrópicos e estupefacientes da farmácia, arquivados num dossier reservado

para o efeito. O envio e o arquivo dos documentos de controlo de psicotrópicos e estupefacientes são feitos no âmbito de legislação que regulamenta estas matérias.

Além das precauções habituais de autenticidade de uma receita médica, quando o farmacêutico recebe uma receita onde estejam prescritos medicamentos desta natureza, tem ainda que proceder ao preenchimento de um quadro (que aparece de forma automática no Sifarma) com os seguintes campos: nome completo do doente, morada, número do Bilhete de Identidade ou Cartão de Cidadão do adquirente e nome e especialidade do médico prescritor. Também é feita a identificação da pessoa que vem levantar o medicamento, quer seja para uso próprio ou para algum familiar/amigo. Após finalizar o atendimento, além da fatura habitual também é emitido um talão de registo de saída do medicamento.

Dispensa de produtos ao abrigo de protocolos

Os planos de comparticipação em vigor incluem o organismo DS. Este organismo diz respeito ao Protocolo da Diabetes (que abrange produtos como lancetas, agulhas, tiras de glicémia, seringas). Quando a Farmácia recebe uma receita onde constem apenas produtos abrangidos por este protocolo, procede à sua comparticipação que pode ir de 85% a 100%.

Enquadramento legislativo relativo à dispensa de genéricos

Cada vez mais os medicamentos genéricos se estão a evidenciar no mercado farmacêutico. Isto deve-se ao investimento na sua divulgação e desmistificação da sua qualidade. Aliado a estes motivos, outra contribuição significativa que impulsionou as vendas de genéricos prende-se com a Lei n.º 11/2012 de 8 de março e Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Esta nova legislação determina que a prescrição deve ser efetuada por Denominação Comum Internacional (DCI), atribuindo poder ao utente para optar, dentro de uma gama de medicamentos pertencentes ao mesmo grupo homogéneo, pelo medicamento que prefere.

Com a crise económica que o país atravessa, detetou-se uma preocupação de nível económico acrescida na saúde. Sendo assim, a maioria dos utentes têm preferência pelos medicamentos mais baratos, os genéricos.

Excecionalmente, a prescrição ser efetuada por denominação comercial (por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado (AIM)) nos casos que se seguem:

- Não existe medicamento de marca ou medicamento genérico comparticipado similar ao prescrito
- O prescritor inclui uma justificação técnica prevista na lei.

8.Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro, produto cosmético e de higiene corporal define-se como qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contato com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais.

Estes produtos são alvo de grande investimento por parte das indústrias farmacêuticas uma vez que têm elevada rotatividade, são muito procurados nomeadamente pelo público feminino. São vários os produtos que integram este grupo: leites desmaquilhantes, gel de duche, óleos, produtos capilares, cremes para diversos tipos de pele e condições dermatológicas, produtos de maquilhagem, perfumes, desodorizantes, produtos para proteção solar e pós exposição solar, entre muitos outros. Regra geral, estão organizados por gamas e por marcas nos lineares mais proeminentes da Farmácia pois é pretendido que estejam expostos de forma apelativa.

A legislação referente aos produtos cosméticos pode ser encontrada no Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de Setembro, Decreto-Lei nº 115/2009, de 18 de Maio, Decreto-Lei nº 113/2010, de 21 de Outubro, Decreto-Lei 63/2012, de 15 de Março e Decreto-Lei nº 245/2012, de 09 de Novembro.

As patologias ou situações dermatológicas são, muitas vezes, difíceis de identificar por um profissional que não se encontre especializado na área de dermatologia. É, por isto, imperativo que o farmacêutico procure o conhecimento e invista na sua formação. Na Farmácia Central é prática habitual receber formação ao nível da dermocosmética para que o farmacêutico se sinta confortável e capaz de proporcionar um aconselhamento personalizado e adequado a cada situação distinta.

Estes produtos adequam-se a inúmeras patologias ou situações dermatológicas como, por exemplo, dermatite (atópica, da fralda, de contato), dermatose descamativa, psoríase, acne, dermatomicose, verrugas, calosidades, herpes, hiperpigmentação da pele, pediculose, etc.

Podemos constatar a pluralidade de situações que podem suscitar a necessidade de um produto desta natureza. É fundamental que o farmacêutico seja capaz de distinguir quando se

trata de uma situação passível de ser corrigida por produtos deste género ou se se deve recorrer a apoio médico.

O aconselhamento em termos do produto em si, por vezes, pode ser complexo porque gamas tão variadas também implicam diversos modos de aplicação diferentes. Após a seleção do produto mais adequado, o farmacêutico deve fornecer informações relativamente à duração do tratamento, ao modo de aplicação, possíveis efeitos adversos, precauções a ter, etc.

Na Farmácia Central, as marcas mais fortes representativas destes produtos são: Vichy, La Roche Posay, Phyto, Klorane, Clarins, Uriage, Eucerin, Isdin, entre outras.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos para alimentação especial ou géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial definem-se como “produtos alimentares que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e são comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”(Decreto-Lei nº. 227/99, de 22 de junho - Regime jurídico aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial.) .Estes produtos visam satisfazer as necessidades nutricionais de utentes e devem ser consumidos sob supervisão médica. O grupo de pessoas alvo de produtos desta natureza são: utentes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares.

Estes produtos são classificados em nove categorias:

- Preparados para lactentes,
- Leites de transição e outros alimentos de complemento,
- Alimentos para bebés,
- Géneros alimentícios, com valor energético baixo ou reduzido, destinados ao controlo de peso,
- Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos,
- Alimentos pobres em sódio, incluindo os sais dietéticos hipossódicos ou assódicos,
- Alimentos sem glúten,
- Alimentos adaptados a esforços musculares intensos, sobretudo para os desportistas,
- Alimentos destinados a pessoas que sofrem de perturbações do metabolismo dos glúcidos (diabéticos).

Nutricia®, Fortimel®, Diasip®, Nutilis®, Cubitan® e Forticare® são produtos que integram este grupo.

A necessidade de recurso a alimentação especial é determinada por certas patologias ou condições: pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados; pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos; lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.

A dispensa destes produtos no balcão da farmácia foi esporádica e por encomenda. Constatou-se a importância da comparticipação para quem deles necessita, uma vez que os preços são muito elevados.

8.3. Produtos dietéticos infantis

Os benefícios da amamentação são comuns ao bebé e à mulher, quer a nível fisiológico (pelo facto do leite materno estar perfeitamente adaptado às necessidades nutricionais e digestivas do bebé, além de que beneficia a saúde da mulher), como a nível psicológico (a ligação estabelecida entre o bebé e a mãe no ato da amamentação). Por estes motivos, o aleitamento materno deve ser encorajado pelo farmacêutico pois a sua função é promover a saúde dos utentes. O farmacêutico deve também possuir conhecimento das patologias e incómodos principais resultantes da alimentação do lactente e os seus sintomas e agir no sentido da resolução dos mesmos.

Fazem parte deste grupo de produtos: leites com e sem glúten, sem lactose, hipoalérgicos (leites HÁ), anticólicas (leites AC), antiregurgitação (leites AR), anti obstipantes (leites NAN Transit®), produtos para situações de gases como o Alivit®, boiões (tanto de frutas como de legumes e carne), farinhas lácteas e farinhas não lácteas.

Os produtos que são destinados a lactentes e crianças devem obedecer a alguns parâmetros:

- Identificação no rótulo da idade para a qual o produto se destina
- Informação sobre a presença ou ausência de glúten
- Valor energético disponível
- Quantidade média de cada substância mineral e vitamínica por cada dose do produto
- Instruções sobre o modo de preparação
- Não podem ser publicitados

É importante que o farmacêutico tenha conhecimentos relativos às particularidades deste tipo de produtos, nomeadamente em termos de administração. O utente deve ser informado

da dose de leite em pó para água, dose de cereais para água e para leite, entre outros, além dos cuidados de esterilização inerentes.

8.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Fitoterapêutico ou medicamento à base de plantas é “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”.

É muita vasta a gama de produtos nutracêuticos da Farmácia Central. Estes incluem:

- Homeopatia (como é o caso da nux vômica e arnica)
- Fitoterapia (suplementos para atividade desportiva, para estimulação cerebral, chás, vitaminas, produtos de emagrecimento)

No aconselhamento ao utente deve-se esclarecer que os suplementos nutricionais destinam-se a complementar e não a substituir o regime normal; por se tratarem de produtos considerados naturais, não significa que não estão sujeitos a interações e efeitos adversos (portanto é importante investigar a presença ou não de patologias e terapêutica medicamentosa concomitante); deve-se verificar que se adequa ao utente e transmitir o correto modo de administração do produto.

Os princípios ativos (que constituem produtos nutracêuticos) mais procurados na farmácia foram: alcachofra, alho, ginseng, ginko biloba, carvão vegetal, passiflora e valeriana.

8.5. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)

Medicamento de uso veterinário - “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.

Na Farmácia Central existe uma seção totalmente dedicada aos MUV, principalmente para cães e gatos e com ênfase nos produtos Frontline®, Advantage® e Advantix® (produtos que se destinam à proteção contra pulgas, carraças e piolhos), os mais procurados. Também fazia parte do stock de MUV da Farmácia produtos como: Drontal®, Strongid®, Pilusoft®, Terramicina®, Megecat®, entre outros.

Em termos de aconselhamento, é importante certificar-se se o produto se adequa ao tipo e peso do animal e explicar como se administra. Como, regra geral, os animais não aceitam bem a medicação, o farmacêutico transmite algumas dicas, fruto da experiência, para ajudar o dono do animal a cuidar dele.

8.6. Dispositivos Médicos (DM)

Dispositivo médico - “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos.”

Existe uma vasta gama de dispositivos médicos devido à sua importância em prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana.

De acordo com o Decreto- Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho e Diretiva 93/42/CEE de 14 de Junho de 1993, os dispositivos médicos dividem-se em quatro classes de risco (tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano):

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco (Ex: meias de compressão, sacos coletores de urina, muletas, algodão, ligaduras)
- Dispositivos médicos de classe IIa - médio risco (Ex: termómetros, medidores de tensão, compressas esterilizadas, luvas)
- Dispositivos médicos classe IIb - médio risco (Ex: pensos para situações de feridas ou processos de cicatrização da pele)
- Dispositivos médicos classe III - alto risco (Ex: testes de gravidez, recipientes para colheita de urina)

Certos dispositivos médicos exigem um aconselhamento rigoroso, como é o caso da utilização de medidores de glicémia, por isso o farmacêutico tem que se encontrar habilitado para ensinar a correta utilização da pluralidade de dispositivos médicos existentes.

9. Conclusão

O estágio realizado constituiu um percurso de aprendizagem e enriquecimento pessoal e profissional, durante o qual experienciei todas as atividades inerentes à profissão de farmacêutica no âmbito de farmácia comunitária, e que teve como objetivos principais a aquisição e desenvolvimento de aprendizagens e competências técnicas e científicas e a aplicação de princípios éticos e deontológicos subjacentes à profissão.

Tive o prazer de ser conduzida durante todo o processo de crescimento profissional que se impunha por uma equipa de farmacêuticos altamente qualificada que conquistava diariamente todos os seus utentes. Saliento a forma brilhante como a Dra. Maria José Coelho gere os recursos humanos na Farmácia, conseguindo aliar o mais alto profissionalismo a um ambiente relaxado e leve.

O facto de a Farmácia Central ser um espaço modernizado, com gestão empreendedora e com vasto número de clientes fidelizados permitiu-me múltiplas oportunidades de exercício das minhas habilidades interpessoais e de comunicação, e de atuação em conformidade com os protocolos e normativas legais. Neste período, participei de forma ativa e responsável na dispensa de medicamentos, com o respetivo aconselhamento e toda a informação indispensável ao uso racional do medicamento, no armazenamento, na realização de encomendas e respetiva receção, na preparação de medicamentos manipulados, na medição de parâmetros bioquímicos e no contato com fornecedores.

O envolvimento direto com os clientes, bem como com a equipa técnica, conduziram a uma profunda apropriação do plasmado no EOF: “é dever de todo o farmacêutico manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, por forma a desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade”.(Art.º 83 do EOF)

Capítulo 2

Otimização da formulação de um medicamento manipulado para o tratamento da mucosite

1.Introdução

As doenças oncológicas comprometem as defesas do organismo e o que pode ser aparentemente uma situação de ligeira gravidade para um indivíduo saudável, torna-se um problema grave no caso de doentes que sofrem desta condição e se apresentam como imunocomprometidos/imunodeprimidos, sujeitos a inúmeras complicações.

1.1. Mucosite - etiologia e fisiopatologia

A mucosite apresenta-se como uma das complicações orais mais comum em doentes expostos a terapias anticancerígenas não-cirúrgicas, nomeadamente quimioterapia e radioterapia, bem como transplante de células hematopoiéticas. É considerada altamente limitante e caracteriza-se por uma inflamação severa e dolorosa da membrana mucosa, acompanhada de ulceração e infeção. A frequência e severidade da mucosite é maioritariamente determinada pelos tipos e dose dos agentes anticancerígenos utilizados. A tabela 1 espelha alguns dos agentes quimioterápicos mais comumente responsáveis pela mucosite oral. A lesão tecidual por intermédio da radioterapia depende de múltiplos fatores como o tipo de radiação, volume de tecido irradiado, doses diárias e totais, esquema de fraccionamento e, ainda, fatores subjacentes à condição clínica do doente.^[1,2,3,4]

Tabela 1 - Principais agentes quimioterápicos responsáveis pela mucosite oral (adaptado de Scully C. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. Head Neck 2003 Dec;25(12):1057-70))

Agentes alquilantes	Antraciclinas	Antibióticos	Antimetabolitos	Taxanos	Alcalóides da vinca
Busulfan	Daunorrubicina	Actinomicina D	Arabinósido de	Docetaxel	Vinblastina
Ciclofosfamida	Doxorrubicina	Amsacrina	citosina	Paclitaxel	Vincristina
Procarbazina	Epirubicina	Bleomicina	5-Fluoracilo		Vinorelbina
Tiotepa		Mitomicina	Hidroxiureia		
		Mitomicina	6-Mercaptopurina		
			6-Tioguanina		

A mucosite ocorre segundo cinco fases sucessivas:

1. Fase inicial de dano tecidual

Caracterizada por ser uma etapa assintomática em que ocorre lesão direta do DNA das células basais do epitélio e o aparecimento de radicais oxidativos

2. Sinalização

Processos enzimáticos são desencadeados diretamente pela radioterapia e/ou quimioterapia ou pelos radicais oxidativos formados na fase 1, induzindo a apoptose

3. Amplificação

Produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias (como a interleucina-1 (IL-1) e o factor de necrose tumoral α (TNF- α)) que aumenta significativamente o dano celular

4. Ulceração/infeção

O tecido-alvo final destes mecanismos multimoleculares é o epitélio oral, onde se inicia um processo de ulceração. Esta fase é acompanhada de sintomatologia dolorosa. Há perda de integridade da mucosa, promovendo processos infecciosos, especialmente por estar associada a deterioração das defesas do sistema imunitário com redução nos níveis de IgG, IgA e IgM e, por vezes, neutropenia. A susceptibilidade imunológica pode levar a infecção local e, por vezes, sistémica que põe em risco a vida do doente. Adicionalmente, a presença de bactérias residentes nas superfícies ulceradas proporciona uma fonte de produtos da parede celular que afetam as células vizinhas, amplificando mecanismos que exacerbam e estendem o dano local.

5. Cicatrização

Restauração da integridade da mucosa, ocorre proliferação, diferenciação e migração de células epiteliais.^[1]

A mucosite é altamente incapacitante e afeta significativamente a qualidade de vida do doente. Os sintomas associados a esta afeção incluem eritema, edema, vermelhidão, sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos e sensação de ardor. Além da dor provocada por esta condição, a capacidade de comer, engolir e falar fica comprometida. Esta situação, em casos extremos, pode resultar numa restrição alimentar que pode conduzir à necessidade de alimentação parentérica. Uma vez que a eficácia terapêutica da quimioterapia e radioterapia depende de um bom estado nutricional do doente, a mucosite pode comprometer o sucesso da terapêutica. Por vezes, a severidade da sintomatologia pode resultar na redução da dose aplicada na terapia anticancerígena ou mesmo na suspensão do tratamento.^[1,2]

Esta condição compromete a qualidade de vida do doente, o que justifica a necessidade de identificar a melhor terapia possível.

1.2. Terapêutica da mucosite

O tratamento da mucosite oral permanece essencialmente paliativo. A terapia deve ser aplicada assim que possível para evitar a progressão da irritação tecidual e o dano nas células da mucosa oral, das quais o epitélio vai regenerar.

Aliado às terapias disponíveis, é essencial seguir medidas rigorosas de higiene oral e uma dieta adequada.^[5]

A literatura atualmente disponível com respeito ao tratamento da mucosite oral não é, toda ela, concordante.^[1,6,7,8]

A MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer e International Society for Oral Oncology) levou a cabo um estudo de revisão e desenvolveu *guidelines* baseadas na evidência clínica para o tratamento da mucosite oral, que atualiza de três em três anos. As *guidelines* sugerem analgesia controlada com morfina no caso de doentes de transplante de células hematopoiéticas, crioterapia para alívio do desconforto e palifermin (fator de crescimento de queratinócitos - 1). Não são recomendados antimicrobianos, sucralfato, pentoxifilina e clorohexidina como medidas preventivas, no entanto, é aconselhada benzidamina. O uso de aciclovir e análogos não é encorajado.^[9]

Segundo Scully, o desconforto proporcionado por esta condição pode ser reduzido por crioterapia e analgésicos tópicos: agentes anestésicos como a lidocaína, benzidamina, solução de doxepina para bochechar e agentes de revestimento. Recomenda-se como medida preventiva o uso de antifúngicos como o fluconazol.^{1,2]}

O NCI (National Cancer Institute) apoia o tratamento com palifermin, amifostina e crioterapia. No entanto, não recomenda o uso de glutamina sistémica (como profilaxia), sucralfato e antibióticos (em casos de mucosite induzida por radioterapia) nem o factor estimulante de colónias de granulócitos.^[10]

Em 2009, o IPO de Lisboa levou a cabo um estudo com Caphosol® (aprovado na Europa para prevenção e tratamento da mucosite oral) que incluiu 10 doentes oncológicos da Unidade de Transplantes. Trata-se de uma solução electrolítica que contém elevadas concentrações de iões cálcio e fosfato que pode reduzir a incidência, severidade e duração da mucosite oral. Adicionalmente, diminui a necessidade de analgésicos.^[11,12,13,14]

Num contacto direto, por nós realizado, com os hospitais São João no Porto, IPO do Porto e Centro Hospitalar Cova da Beira, concluímos que as estratégias terapêuticas usadas mais frequentemente em casos de mucosite oral são crioterapia, uma formulação antiséptica de clorohexidina e uma formulação combinada de lidocaína, nistatina e bicarbonato de sódio.

De acordo com um estudo de produção de manipulados em Hospitais Portugueses, 90,5% dos hospitais que produzem manipulados (n=21) afirmaram produzir frequentemente formulações para o tratamento ou profilaxia da mucosite. Destes, 83,3% utilizam uma formulação manipulada de lidocaína, nistatina e bicarbonato de sódio.^[15]

A preparação da suspensão de lidocaína, nistatina e bicarbonato de sódio é um processo simples e rápido e, uma vez que é largamente utilizada a nível hospitalar, foi a formulação selecionada para este trabalho.

Manipulado de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de Sódio

A formulação combinada de bicarbonato de sódio, nistatina e lidocaína, largamente utilizada a nível hospitalar em situações de mucosite oral, trata-se de um manipulado pois não existem formulações comercializadas que combinem acção antissética com anestésica local para alívio do desconforto consequente da mucosite.

Cada um dos componentes desta formulação contribui de modo diferenciado para o efeito terapêutico final. As principais características destes componentes são apresentadas de seguida. A nistatina é utilizada pelo seu efeito antifúngico uma vez que a mucosite oral está associada a quadros de infeção; relativamente à lidocaína, a sua utilização justifica-se pelo efeito analgésico proporcionado que alivia o desconforto a nível bucal do doente; o bicarbonato de sódio contribui pela sua ação de antiácido.

As características que definem os componentes do manipulado utilizado são:

- **Bicarbonato de sódio**, *Natrii hydrogenocarbonas* (NaHCO_3)^[16,17]

O bicarbonato de sódio é preparado a partir de carbonato de sódio, água e dióxido de carbono. Apresenta-se como um pó cristalino branco, solúvel na água e praticamente insolúvel no álcool. Em soluções aquosas e a 20°C, começa a transformar-se em dióxido de carbono e carbonato de sódio. O pH do bicarbonato a 25°C é de, aproximadamente, 8,3. É utilizado na manufatura de vários sais de sódio; é uma fonte de dióxido de carbono; ingrediente de fermento em pó, sais efervescentes e refrigerantes. Também se usa em extintores e produtos de limpeza. Assume funções de antiácido e agente sistémico.

Encontra-se comercializado sob a forma de pó ou solução, incluindo solução injetável. De acordo com os dados recolhidos nos Hospitais Portugueses, a solução injetável de bicarbonato de sódio 1,4% é a formulação mais utilizada na preparação do manipulado.

- **Lidocaína**, *Lidocaini hydrochloridum* ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}, \text{H}_2\text{O}$)^[16,17,18]

O cloridrato de lidocaína apresenta-se como um pó cristalino branco, muito solúvel em água e facilmente solúvel em álcool. Apresenta funções de anestésico local, antipruriginoso e antiarrítmico (classe IB) devido às suas características de agente estabilizador de membrana de longa duração no tratamento de arritmia ventricular. Deve ser conservada ao abrigo da luz e a temperatura inferior a 25°C.

Para a preparação do manipulado foi utilizado o gel comercial Lidoject® 20 mg/g (2%) em que a substância ativa é o cloridrato de lidocaína e que compreende outros componentes: hipromelose, para-hidroxibenzoato de metilo sódico, para-hidroxibenzoato de propilo sódico e água para preparações injetáveis. Esta formulação comercial de lidocaína é a mais utilizada pelos Hospitais Portugueses como componente do manipulado em estudo.

- **Nistatina, Nistatinu**^[16,17,19]

A nistatina é uma substância antifúngica produzida por *Streptomyces noursei*, *Staphylococcus aureus* e outros *Streptomyces spp.* É um complexo poliénico constituído por três componentes biologicamente ativos (A1, A2 e A3), cujo componente principal é a nistatina A1.

Apresenta-se como um pó amarelo a ligeiramente acastanhado e hidrocópico. A nistatina tem atividade fungicida e fungistática, aumenta a permeabilidade da membrana celular de fungos susceptíveis por ligação a esteróis, principalmente ergosterol, provocando a fuga dos seus componentes intracelulares. A sua acção é maioritariamente contra espécies de *Candida*. Também é efetiva contra *Aspergillus sp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis*, entre outros. A nistatina tem fortes propriedades redutoras e não tem atividade antibacteriana. Deve ser conservada em recipiente estaque e ao abrigo da luz. A nistatina é estável em meios moderadamente alcalinos.

Na preparação das formulações manipuladas é utilizada a suspensão comercial Mycostatin® visto tratar-se da única formulação aprovada atualmente para uso oral. Além da nistatina, este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), inferiores a 100 mg por dose, 0.5 g de sacarose, 1 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e 0.2 mg de para-hidroxibenzoato de propilo (E216).

Este manipulado apresenta-se como uma formulação bucal destinada a bochechar e não a deglutir, embora deva ser considerado que uma porção residual do preparado possa ser deglutido naturalmente. A frequência dos bochechos varia consoante a gravidade da condição de mucosite presente. O processo de preparação é simples (uma vez que consiste na mistura direta de produtos comerciais) e rápido o que se torna bastante vantajoso e prático uma vez que um produto de bochechar é mais rapidamente consumido do que um rigorosamente dosificado para via oral (por exemplo: 10 mL de 8/8h).

Uma vez que esta formulação não se encontra inscrita em nenhuma farmacopeia ou formulário (tratando-se, por isso, de uma fórmula magistral em vez de um preparado oficial) não existem dados publicados sobre a sua estabilidade. De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril que regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados, clarifico aqui os termos:^[20,21]

- Fórmula magistral - medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina;
- Preparado oficial - qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço

A atribuição de prazos de utilização a fórmulas magistrais é habitualmente realizada com base nas «Normas gerais para a atribuição de prazos de utilização aos medicamentos manipulados» do Formulário Galénico Português (capítulo Recomendações Gerais)^[22]. Segundo esta fonte, para preparações líquidas que contêm água e são preparadas com substâncias activas no estado sólido, o prazo de utilização do medicamento manipulado não deverá ser superior a 14 dias, devendo este ser conservado no frigorífico. Por este motivo este é o prazo de utilização atribuído a este manipulado.

Sendo assim, detetou-se que seria imperativo otimizar o manipulado e foi identificada a necessidade de estudar a formulação em termos de estabilidade. Os processos de otimização destinam-se a aumentar a estabilidade, potenciar a atividade terapêutica ou aceitabilidade do produto. Neste processo, podem ser incluídos novos excipientes ou alteradas as formas farmacêuticas.

A mistura dos componentes desta formulação origina uma forma farmacêutica líquida que constitui especificamente uma suspensão.

1.3. Preparações para administração oral

1.3.1. Preparações líquidas

As preparações líquidas para uso oral são habitualmente soluções, emulsões ou suspensões que contêm um ou vários princípios ativos num veículo apropriado. As preparações para uso oral destinam-se a serem usadas não diluídas ou depois de uma diluição. Podem conter conservantes antimicrobianos apropriados, antioxidantes e outras substâncias auxiliares, como dispersantes, suspensores, espessantes, emulsificantes, tampões, molhantes, solubilizantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes e corantes autorizados.^[16]

1.3.2. Suspensões

As suspensões são dispersões estáveis, do ponto de vista farmacêutico, de um sólido finamente dividido num veículo líquido, geralmente uma solução aquosa. As suspensões podem ser utilizadas prontamente ou para reconstituição. No caso das suspensões passíveis de reconstituição, o fármaco (instável na presença de água) é misturado com outros ingredientes na forma de pó e reconstituído com água aquando da dispensa ao doente. Uma vez reconstituída, a formulação comporta-se como uma suspensão comum.

As suspensões são utilizadas para preparar formulações farmacêuticas líquidas que não podem ser preparadas como soluções uma vez que o fármaco não é solúvel ou não pode ser solubilizado por co-solventes ou surfactantes. Estão disponíveis para uma vasta gama de vias de administração: tópica, oral, parenteral, oftálmica, ótica e nasal. Como forma de dosagem para administração oral, oferecem diversas vantagens:^[16,23,24]

- Flexibilidade de administração de diferentes doses (vantajoso em populações especiais);
- Os sabores desagradáveis podem ser superados por adição de edulcorantes ou por, propositadamente, limitar a quantidade de fármaco presente em solução;
- Apresentam estabilidade química superior às soluções;
- O uso de formas insolúveis de fármacos em suspensões reduz a dificuldade de mascarar sabores, comparativamente com soluções, e a escolha do edulcorante pode ser baseada nas preferências de sabor e não na sua capacidade de mascarar sabores desagradáveis.

Há certos critérios que uma suspensão deve reunir de forma a ser considerada uma suspensão bem aceite. As partículas dispersas devem ter um tamanho adequado que impeça a sua rápida sedimentação no recipiente. No entanto, caso se forme um sedimento, o doente deve ser capaz de, com mínimo esforço, redispersar a suspensão. O tamanho das partículas deve permanecer constante por longos períodos de tempo. O produto deve escoar rápida e uniformemente do recipiente, deve ser agradável de tomar e resistente à proliferação microbiana. É importante que apresente pouca ou nenhuma toxicidade, pH adequado para uma melhor estabilidade e que seja quimicamente compatível com a substância ativa.^[16,23,24]

As suspensões devem ser acondicionadas em recipientes de boca larga, deixando espaço suficiente acima do líquido para permitir a agitação e facilitar o escoamento. A maioria deve ser armazenada em recipientes hermeticamente fechados e protegidos do calor e da luz. É importante que sejam agitadas antes do uso para a obtenção de uma distribuição uniforme das partículas no veículo e assim garantir a exactidão da dose.

É importante fazer a ressalva de que o manipulado em questão se destina ao uso bucal pois não se pretende que seja deglutido mas sim utilizado para bochechos, o que o distingue de preparações para uso oral. No entanto, do ponto de vista de segurança e parâmetros de palatibilidade os aspetos de desenvolvimento das preparações para uso oral são considerados sobreponíveis aos de uso bucal.

A apresentação dos resultados deste trabalho foi organizada em três partes (Parte I, Parte II e Parte III) que esplanam as etapas de desenvolvimento e estudo das formulações. Na primeira parte do trabalho foi estudada a inclusão de diferentes agentes viscosificantes e na segunda parte as formulações previamente desenvolvidas e selecionadas para prosseguir o estudo foram adicionadas de conservantes. A Parte I e II foram exploradas, de certa forma, em conjunto. Na parte I do trabalho, é feita uma descrição teórica de base a ambas as partes que sustenta o fundamento do estudo. A seção de matérias e métodos também é comum a ambas por apresentar características em comum, nomeadamente as formulações que foram preparadas da mesma forma e os testes de estabilidade que seguiram o mesmo raciocínio. No entanto, a apresentação de resultados e discussão foram descritos e abordados em separado para facilitar a compreensão do estudo.

A Parte III do trabalho surge como um complemento às duas anteriores e foi abordado de forma independente. Consiste num estudo de aceitabilidade das formulações selecionadas finais por intermédio de uma análise de palatibilidade.

2. Parte I

2.1. Introdução

Apesar do presente trabalho se destinar à otimização de um manipulado, alguns princípios de desenvolvimento de produtos ao nível da Indústria Farmacêutica podem ser aqui aplicados.

Atualmente o desenvolvimento de novos produtos, a nível industrial, deve cumprir com o estipulado na norma orientadora da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), intitulada “Quality by Design - QbD”.^[25] Nesta norma orientadora, ICH Q8 (R2), está definido que o QbD consiste numa abordagem sistematizada do desenvolvimento, com predefinição de objetivos e definição de estratégias de controlo de forma a minimizar o risco de segurança, qualidade e eficácia. Para tal, deve-se definir o perfil do produto, os seus parâmetros críticos de qualidade e de processo.^[26]

2.1.1. Perfil do produto (Quality target product profile)

Com o presente trabalho pretendeu-se desenvolver/otimizar uma formulação tripla (nistatina/lidocaína/bicarbonato de sódio) para a mucosite oral que fosse reprodutível, segura e eficaz. O ponto de partida para este estudo foi o manipulado acima descrito e correntemente utilizado a nível hospitalar, que utiliza: Mycostatin®, lidocaína gel e bicarbonato de sódio injetável.

A formulação a desenvolver deveria, idealmente, cumprir com o perfil do produto (Quality target product profile) definido:

- Ser destinado à aplicação bucal
- Deveria ser uma suspensão oral
- Ser barato
- Ser eficaz
- Ser estável

Sendo que a utilização para aplicação bucal está definida por defeito, tal como a forma farmacêutica, suspensão oral, a otimização assentou em três aspetos base: económico, de eficácia e de estabilidade.

Aspeto económico

Por se tratar de uma formulação largamente utilizada em ambiente Hospitalar em afeções da mucosa oral^[15], o aspeto económico inerente ao processo de preparação desta formulação combinada torna-se um factor realmente significativo.

Eficácia

A eficácia das preparações para aplicação na mucosa oral está dependente do tempo de contato entre o(s) fármaco(s) e a mucosa oral lesada. Deste modo, tendo por base este pressuposto, considerou-se que a sua eficácia seria potenciada pela manipulação da viscosidade da preparação. De igual modo, a aceitação por parte do doente é fulcral para a adesão à terapêutica e consequente eficácia do produto. Sendo assim, considera-se crucial que o produto seja palatável.

Estabilidade

O termo estabilidade refere-se à integridade física e química da formulação e, quando adequado, à capacidade da formulação se manter protegida contra contaminação microbiológica. Para fins terapêuticos, é fulcral avaliar a estabilidade de uma formulação. O produto deve ser química e fisicamente estável durante todo o prazo de estabilidade atribuído.^[23]

Com o presente trabalho pretendeu-se avaliar e potenciar a estabilidade da preparação.

2.1.2. Parâmetros críticos de qualidade (CQA - Critical Quality Attributes)

Com base nos objetivos propostos e no perfil do produto definiram-se os seguintes parâmetros críticos de qualidade (CQA) para este projeto:

- O produto deve ser mais barato do que o manipulado corrente
- O produto deve ter uma viscosidade entre 100 e 500 centiPoise (cP)
- O produto deve ter um pH entre 7,0 e 9,0.
- O produto deve ter estabilidade superior a 60 dias
- O produto deve ser palatável

A viscosidade de uma suspensão deve ser adequada de forma a permitir que as partículas se mantenham em suspensão e que o líquido saia livremente do recipiente. A definição do CQA relativo à viscosidade foi definido com base na experiência prévia da equipa

orientadora e tendo em consideração que uma suspensão com viscosidade inferior a 100 cP tem dificuldade em manter as partículas sólidas em suspensão, por outro lado, suspensões com viscosidade superior a 500 cP apesar de escoarem livremente do recipiente, começam a apresentar-se mais lentas e mais difíceis de manusear. Definiu-se como intervalo de viscosidade adequado, o compreendido entre 100 e 500 cP.

O pH foi definido como adequado entre 7,0 e 9,0. O principal componente responsável pelo valor de pH é o bicarbonato e de acordo com a Farmacopeia Americana (USP) as soluções de bicarbonato de sódio apresentam um pH entre 7,0 e 8,5. De igual modo, tanto a nistatina como a lidocaína são estáveis nesta gama de pH.^[23]

2.1.3. Parâmetros críticos do processo (CPP - Critical Process Parameters)

Com o objetivo de analisar as variáveis do processo e o seu impacto na qualidade do produto, criou-se um diagrama de Ishikawa (Figura 1) para este projeto.

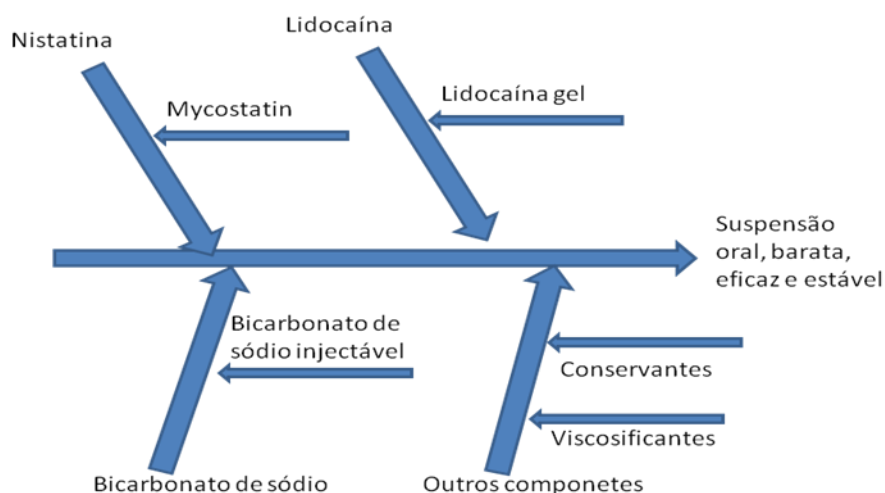


Figura 1: Diagrama de Ishikawa

2.1.4. Análise de risco (Risk Analysis)

No sentido de seriar as variáveis e operações unitárias do processo com possível impacto na qualidade do produto recorreu-se à análise de risco (ICH Q9) descrita na tabela 2.

Tabela 2: Impacto dos CQA's nos CPP's (A cor verde sinaliza as situações de baixo risco, a cor amarela identifica situações de risco médio e a cor vermelha sinaliza as situações de risco elevado). CPP - Critical Process Parameters; CQA - Critical Quality Attributes.

CPP \ CQA	Ser mais barato do que o manipulado	Ter viscosidade entre 100 e 500 centiPoise	Ter pH entre 8,0 e 9,0	Ter estabilidade superior a 60 dias	Ser palatável
Nistatina					
Lidocaína					
Bicarbonato de sódio					
Viscosificantes					
Conservantes					
	Risco baixo	Risco médio	Risco alto		

Baseado no facto da origem da nistatina e da lidocaína utilizadas ser comercial (Mycostatin® e Lidoject®, respetivamente), podemos afirmar que estas variáveis apresentam baixo risco de impacto na qualidade do manipulado e estão controladas.

Como resultado da análise de risco, neste projeto consideraram-se como variáveis críticas e com grande probabilidade de influenciar os parâmetros críticos de qualidade as seguintes:

- A fonte de bicarbonato de sódio
- A adição/seleção de agentes viscosificantes
- A presença de conservantes

Foi desenvolvido um estudo de modo a seriar a influência dos CPP's nos CQA's e a controlar todas as variáveis do processo.

As variáveis críticas foram incluídas no desenvolvimento experimental que foi realizado em 3 etapas:

1. Substituição do bicarbonato de sódio injetável por bicarbonato de sódio em pó e "screening" de agentes viscosificantes
2. Inclusão de conservantes e confirmação dos agentes viscosificantes
3. Estudo de palatabilidade

Substituição do bicarbonato de sódio injetável por bicarbonato de sódio em pó e “screening” de agentes viscosificantes

1. Princípios assumidos na estratégia definida para controlo do CPP's

1.1 Substituição do bicarbonato de sódio injetável por bicarbonato de sódio em pó

No presente estudo avaliou-se a substituição do bicarbonato de sódio injetável pela sua forma em pó, por se tratar de uma alternativa mais económica, de forma a beneficiar a formulação por redução do custo da formulação. Para este efeito, desenvolveram-se duas formulações que nos estudos futuros funcionaram como controlos: formulação 1A (contendo bicarbonato de sódio injetável) e a formulação 1B que mantém a composição da formulação 1A à exceção da troca do bicarbonato de sódio injetável pelo bicarbonato de sódio em pó. A estabilidade destas preparações foi avaliada ao longo de três meses.

1.2 “Screening” de agentes viscosificantes

Em paralelo com a substituição do bicarbonato de sódio injetável pelo bicarbonato em pó, e com o pressuposto de que aumentando o período de contato dos componentes ativos da formulação com a mucosa danificada, a sua eficácia seria potenciada, a preparação foi modificada por inclusão de diferentes agentes viscosificantes.

Os **agentes viscosificantes** são substâncias adicionadas a suspensões com a função de aumentar a sua viscosidade e retardar a sedimentação, tornando possível espessar a formulação para que o contato com a mucosa seja mais prolongado. Uma das formas mais acessíveis de controlar a sedimentação de uma formulação é aumentar a viscosidade do veículo de suspensão. Isto pode ser feito quer pela seleção adequada do agente viscosificante, quer por aumento da sua concentração. Nesta categoria, inserem-se excipientes como derivados de celulose, polímeros sintéticos, gomas naturais, argilas, etc. A maioria destes agentes são neutros ou carregados negativamente, geralmente efetivos a concentrações de 1-5%.

Sendo de natureza polimérica, a maioria destes agentes apresenta regiões hidrofílicas e hidrofóbicas na sua estrutura molecular e, assim sendo, pode interagir com a superfície das partículas em suspensão.

Foi realizada uma seleção cuidada dos agentes viscosificantes a adicionar à formulação inicial, tendo como critério de elevada relevância o facto de se tratarem de excipientes de grau farmacopeico largamente utilizados em formulações comerciais para uso oral, bem como em manipulados, nomeadamente a nível hospitalar.

Metilcelulose

A metilcelulose é um excipiente largamente utilizado em formulações farmacêuticas orais e tópicas. Também é extensivamente usada na área cosmética e em produtos alimentares (tabela I). A metilcelulose é uma cadeia longa substituída de celulose, onde aproximadamente 27-32% dos grupos hidroxilo estão na forma de éter metílico. Existem diferentes tipos de metilcelulose, com propriedades que variam consoante a sua composição. A metilcelulose tem um comportamento pouco comum: é solúvel em água fria, formando uma dispersão viscosa, clara e transparente. Não é solúvel em água quente, necessitando de ser hidratada a frio. Ao contrário dos outros gelificantes, gelifica quando se aplica calor (aquecida a 50-70°C) e o gel liquefaz-se quando é arrefecido.

Quando apresenta graus de polimerização reduzida, a metilcelulose é utilizada como agente de suspensão e viscosificante de líquidos administrados oralmente. O princípio do seu uso como agente viscosificante em suspensões consiste no atraso da sedimentação das partículas em suspensão e aumento do tempo de contato de fármacos com as mucosas, como por exemplo os antiácidos, no estômago. Quando apresenta graus de polimerização elevada esta é utilizada como espessante. Apresenta-se como praticamente inodora e sem sabor, sob a forma de grânulos ou como pó de coloração branca ou amarelada. É considerada uma matéria não tóxica, não alérgica e não irritante. Não é digerida nem absorvida pelo intestino humano, e também não é degradada pelas bactérias do trato intestinal, comporta-se assim, do ponto de vista nutricional, como uma fibra alimentar. Isto significa que apresenta uma fraca digestibilidade e um valor energético baixo.

Encontram-se disponíveis comercialmente vários tipos de metilcelulose e variam no seu grau de polimerização. A viscosidade das soluções pode ser potenciada pelo aumento da concentração de metilcelulose. No caso particular das suspensões, é recomendado o uso de metilcelulose a 1,0-2,0%.^[17,27]

Hipromelose/Hidroxipropilmetilcelulose

À semelhança da metilcelulose, a hipromelose também é um derivado da celulose e é extensivamente utilizada como excipiente em formulações farmacêuticas tópicas e orais, bem como cosméticos e alimentos. Apresenta-se como inodora, sem sabor e na forma de pó branco ou branco-creme. Também é considerada como não-tóxica e não-irritante. Comparativamente com a metilcelulose, a hipromelose produz soluções de maior clareza, com menos fibras por dispersar e, por isso, é preferível no caso de formulações para uso oftálmico.

Existem vários graus de hipromelose, que dependem do grau de substituição e da substituição molar. O grau de substituição consiste no número de grupos metoxi substituídos na cadeia de celulose. Como apenas existem 3 locais de substituição por molécula de

celulose, o grau de substituição é frequentemente apresentado na forma de percentagem de substituição.

A substituição molar consiste no número médio de substituições de grupos hidroxipropoxi na cadeia de celulose. Contudo, uma vez que estes grupos se podem ligar entre si e não têm uma base de substituição fixa na cadeia de celulose, a substituição molar apresenta valores superiores a 3 e é também frequentemente apresentada sob a forma de percentagem.

A combinação destes dois tipos de substituição permitem manipular as propriedades da hipromelose e, vulgarmente, os graus desta são apresentados consoante a viscosidade (em m.Pa.s) de uma solução aquosa a 2% a 25°C. ^[17,27]

Goma xantana

A goma xantana, obtida por fermentação de açúcares naturais pela bactéria *Xanthomonas campestris*, é descrita como uma goma polissacárida de elevado peso molecular. Assume funções primordiais de agente de suspensão, estabilizante e viscosificante. A goma xantana é muito usada em formulações farmacêuticas tópicas e orais, cosméticas e na indústria alimentar. É considerada como não tóxica e compatível com a maioria dos ingredientes farmacêuticos. Sob a forma de creme ou pó fino, caracteriza-se por ser inodora e de cor branca. Apresenta boas propriedades de estabilidade e viscosidade a uma vasta gama de pH e temperatura. Quando adicionada a soluções, a sua viscosidade fica consideravelmente aumentada. A goma xantana é compatível com a maioria dos agentes viscosificantes, tanto naturais como sintéticos. Se combinada com derivados de celulose, a goma xantana livre de celulose deve ser usada para prevenir a despolimerização do derivado de celulose. ^[17,27]

2.1.5. Parâmetros a avaliar na estabilidade de preparações líquidas

Propriedades organolépticas

Considerações de estabilidade devem não apenas seguir os requerimentos compendiais recomendados mas incluir também diferenças na aparência física da preparação que podem alarmar o doente de que a integridade do produto é questionável. Sendo assim, as suspensões devem ser testadas quanto às propriedades organolépticas, nomeadamente: cor, textura, odor e sabor.

pH

O pH é um indicador importante de estabilidade de uma formulação. Define-se como o valor dado por um potenciômetro, devidamente padronizado, capaz de reproduzir valores de pH a 0,02 unidades de pH utilizando um eléctrodo indicador sensível à atividade de iões hidrogénio, o eléctrodo de vidro, e um eléctrodo de referência.^[16,23]

Viscosidade

A viscosidade é a medida de resistência à deformação de um fluido quando lhe é aplicada uma velocidade de corte ou de tensão. Esta trata-se de uma avaliação das propriedades reológicas, vulgarmente realizada nas formulações líquidas ou semi-sólidas.

A viscosidade pode também ser definida em termos da força requerida para mover continuamente a preparação de uma superfície plana para outra, sob condições específicas de tensão constante, onde o espaço no intervalo é preenchido pelo fluido em questão. Por outras palavras, a viscosidade corresponde ao atrito interno nos fluidos devido, basicamente, a interações intermoleculares, sendo em geral função da temperatura.

A viscosidade absoluta tem como unidade Pa.s (N.s/m²) em unidades do sistema internacional. Contudo, na área farmacêutica é vulgarmente utilizado o *poise*, sendo um *poise* igual a 0,1 Pa.s ou seja, um *centipoise* (cP) é igual a 1 mPa.s.^[16,23]

A temperatura pode afetar a viscosidade e, conseqüentemente, as propriedades da suspensão e a facilidade de ressuspender a dose em suspensão pelo frasco. A especificação da temperatura é importante e deve ser controlada uma vez que pequenas alterações de temperatura podem originar diferenças significativas na viscosidade. Geralmente, a viscosidade diminui à medida que a temperatura aumenta.^[23]

Qualidade microbiológica

A determinação da atividade antimicrobiana é uma análise microbiológica *in vitro* essencial na avaliação da qualidade de formulações. É importante determinar a qualidade microbiológica, de acordo com os parâmetros definido na farmacopeia, ou a resistência à contaminação microbiana.^[16,23]

2.2. Materiais e Métodos

Na preparação das formulações testadas, foram utilizados: água purificada de grau farmacopeico (Alvita), nistatina (Mycostatin®, Bristol-Myers Squibb), gel de lidocaína (Lidocaína Lidoject®, Labesfal), bicarbonato de sódio em pó (Laboratório Maialab), bicarbonato de sódio injetável 1,4% (Braun), goma xantana (Guinama), metilcelulose 1500 cP (Acofarma), hipromelose (Methocel K4M, Colorcon) e metilparabeno.

2.2.1. Composição

Prepararam-se formulações controlo com bicarbonato de sódio injetável e bicarbonato de sódio em pó. No caso dos agentes viscosificantes foi feita a inclusão de metilcelulose a 0,5% e 2,0% (formulações MC 0,5%, nMC 0,5% e MC 2,0%), hipromelose a 2,0% (formulação HPMC) e goma xantana a 0,5% (formulações GX e nGX).

A composição das formulações do estudo em questão apresentam-se na tabela 3.

Tabela 3: Composição das formulações analisadas na parte I e na parte II do trabalho.

FORMULAÇÕES	PARTE I						PARTE II			
	Controlo (1A)	Controlo (1B)	MC 0,5%	MC 2,0%	GX	HPMC	Controlo (n1B)	nMC 0,5%	nMC 1,0%	nGX
Bicarbonato de sódio injetável	500 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bicarbonato de sódio em pó	-	14g	14g	14g	14g	14g	14g	14g	14g	14g
Nistatina	120 mL	120 mL	120 mL	120 mL	120 mL	120 mL	120 mL	120 mL	120 mL	120 mL
Gel de Lidocaína	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g
Metilcelulose	-	-	5g	20g	-	-	-	5g	20g	-
Goma xantana	-	-	-	-	5g	-	-	-	-	5g
Hipromelose	-	-	-	-	-	20g	-	-	-	-
Metilparabenos	-	-	-	-	-	-	1,02g	1,02g	1,02g	1,02g
Água purificada (q.b.p.)	500 mL	500 mL	500 mL	500 mL	500 mL	500 mL	500 mL	500 mL	500 mL	500 mL

2.2.2. Preparação das formulações

As formulações foram preparadas de acordo com as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados.^[22]

Formulações sem agentes viscosificantes

O processo de preparação das formulações controlo (1A e 1B) consistiu em dissolver o bicarbonato de sódio em pó em água purificada. Após alcançar um aspeto uniforme, foi adicionado Mycostatin® seguido de gel de lidocaína, sob agitação constante com vareta de vidro. A formulação foi devidamente misturada durante a preparação no sentido de obter um aspeto homogéneo.

No caso da formulação n1B (parte II) foi também adicionado metilparabeno à formulação.

Formulações com metilcelulose

Para o caso das formulações contendo metilcelulose (MC 0,5%, 2,0%, nMC 0,5% e nMC 1,0%), o gel respetivo foi previamente preparado de acordo com o postulado no Formulário Galénico Português.^[22] Resumidamente, este método consistiu na pesagem da água purificada, sendo metade arrefecida no frigorífico e a restante aquecida à ferver. De seguida, foi adicionado lentamente o pó de metilcelulose à água purificada a ferver, sob agitação vigorosa com vareta de vidro até dispersão completa. À preparação, transferida para um almofariz de porcelana, foi adicionada rapidamente a água purificada previamente arrefecida. O gel foi agitado até se apresentar translúcido e seguidamente foi armazenado no frigorífico durante quatro horas até à sua utilização.

Apenas nas formulações da parte II do trabalho foi incluído metilparabeno.

Após preparação dos geles respetivos, foram adicionados sequencialmente bicarbonato de sódio, Mycostatin® e gel de lidocaína, como descrito para as formulações controlo.

Formulações com goma xantana e hipromelose

No caso das formulações com adição de goma xantana (GX e nGX) e hipromelose (HPMC), uma vez que o processo de preparação não consta no Formulário Galénico Português, foi solicitada informação ao Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) à Associação Nacional das Farmácias (ANF). O gel foi preparado de acordo com a informação disponibilizada pelo LEF.

Após preparação dos geles respetivos, foram adicionados sequencialmente bicarbonato de sódio, Mycostatin® e gel de lidocaína, como descrito para as formulações controlo.

Apenas a formulação nGX (parte II) foi adicionada de metilparabeno.

2.2.3. Estudos de Estabilidade

As formulações foram armazenadas durante três meses em frascos de vidro bem fechados e protegidos da luz, devidamente rotulados, a duas condições diferentes: a temperatura ambiente e no frio (2-8°C).

Aos tempos 0, 15, 30, 60 e 90 dias, as formulações foram analisadas relativamente às características organolépticas (cor, textura e odor), pH, viscosidade e qualidade microbiológica.

pH

A determinação do pH foi realizada por potenciometria, utilizando o equipamento 827 phlab Metrohm.

Antes da utilização do equipamento, procedeu-se à sua calibração, com soluções padrão de pH 4,0 e 7,0. Para a análise do pH, foi transferida uma quantidade de, aproximadamente, 50 mL de formulação para um gobelé. O eléctrodo foi introduzido na preparação e foi registado o pH após estabilização do valor no equipamento. As medições foram efetuadas em duplicado, para cada tempo de análise. O valor final considerado corresponde à média das duas leituras para cada caso. Entre as leituras, o eléctrodo foi convenientemente lavado com água MilliQ.

Viscosidade

A viscosidade das formulações foi determinada recorrendo a um viscosímetro de agulhas (Brookfield Digital Viscometer, modelo: DV-I Prime), de acordo com as instruções do equipamento.^[28] A seleção da agulha foi realizada de forma a garantir uma leitura com torque compreendido entre 10 e 100%.

Na tabela 4, encontram-se os valores de velocidade (rpm) selecionados para cada formulação bem como as respetivas agulhas utilizadas.

Tabela 4: Parâmetros para a determinação da viscosidade das formulações em estudo

FORMULAÇÕES	PARÂMETROS	
	Velocidade (Rpm)*	Agulha
1B	100.0	S61
MC 0.5%	100.0	S61
	50.0	
MC 1.0%	50.0	S61
	30.0	
	20.0	
MC 2.0%	4.0	S61
	3.0	
HPMC	1.0	S61
GX	100.0	S62
	50.0	

* corresponde ao valor de velocidade utilizado nas medições

Condições do ensaio

As formulações foram colocadas num recipiente de capacidade apropriada (250mL), tendo o cuidado de colocar quantidade suficiente de formulação para que a agulha ficasse imersa até à marca e garantindo que o recipiente fosse largo o suficiente para que os imensores não ficassem demasiado próximos da parede do mesmo, pelo menos 2 centímetros dos bordos e do fundo. As medições foram efetuadas todas nas mesmas condições (temperatura ambiente).

O viscosímetro foi programado para efetuar a rotação durante 1 minuto sendo depois o valor da leitura registado. De seguida, aguardou-se 1 minuto e voltou a proceder-se à rotação.

Foram efetuadas duas medições para cada formulação nas duas condições de armazenamento e para cada tempo de análise. Após o registo dos valores, foi feita a média das duas leituras para cada caso. A agulha foi adequadamente lavada com água MilliQ entre formulações.

Qualidade microbiológica

A qualidade microbiológica foi determinada de acordo com o método descrito na Farmacopeia Portuguesa 2.6.12. Controlo microbiológico de produtos não estéreis (determinação do número total de germes aeróbios viáveis).^[16]

Procedeu-se à pesquisa de colónias de agentes microbianos em dois meios: meio TSA (para pesquisa de bactérias) e meio Sabouraud (para pesquisa de fungos). Foram realizadas diluições das formulações com água peptonada tamponada, por técnica asséptica, de 1:10, 1:100 e 1:1000. Procedeu-se à preparação das placas de petri, retirando 1 mL das diluições e meio em quantidade suficiente para cobrir o fundo da placa. Após a preparação das placas, foram colocadas na estufa a 37°C (no caso das bactérias) e a 25°C (no caso dos fungos) durante 2-6 dias. De seguida, foi feita a leitura das placas. Foram efetuados dois ensaios por diluição (1:10, 1:100 e 1:1000), para cada formulação diferente e em ambas as condições de armazenamento. Este processo foi repetido para cada tempo de análise e registadas as leituras obtidas.

Na Parte I, a avaliação microbiológica foi desenvolvida no âmbito deste trabalho. No entanto, na Parte II do trabalho (avaliação de formulações adicionadas de conservantes), a avaliação da estabilidade microbiológica foi realizada de forma independente.

2.3. Resultados

2.3.1. Substituição do bicarbonato de sódio injetável por bicarbonato de sódio em pó

Características organolépticas

As duas formulações 1A e 1 B, no geral, revelaram-se consistentes com as propriedades organolépticas tipicamente associadas ao Mycostatin®. Apresentaram-se como uma suspensão opaca e homogénea de coloração amarela clara. Ambas as formulações apresentavam viscosidade semelhante (observação visual). Quanto ao odor, as formulações apresentaram um odor de cereja com um ligeiro trazo a menta, atribuído ao aroma de cereja e óleo essencial de hortelã-pimenta presentes na composição do Mycostatin®. Durante a estabilidade verificou-se que as propriedades organolépticas das preparações não se alteraram.

Viscosidade

Ambas as formulações apresentaram uma viscosidade de 5 cP. Deste modo, considera-se que a alteração do bicarbonato injetável pelo bicarbonato em pó não teve impacto na viscosidade da suspensão.

A viscosidade apresenta-se bastante constante ao longo do estudo de estabilidade para ambas as formulações e condições de conservação (figura 2). A viscosidade variou durante o estudo entre 5 e 7 centiPoise.

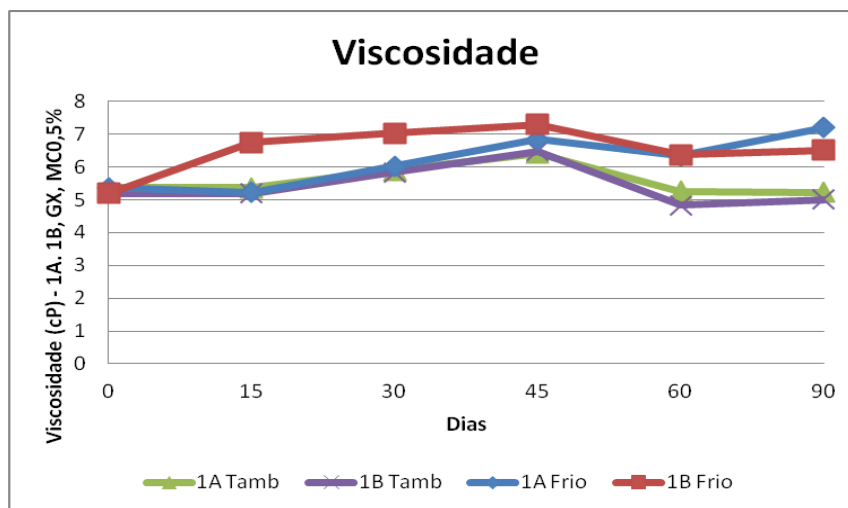


Figura 2: Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade

pH

As formulações 1A e 1B apresentaram um valor de pH muito próximo: 8,1 e 8,2, respetivamente. Assim, considera-se que a alteração do bicarbonato injetável pelo bicarbonato em pó também não teve impacto no pH da suspensão.

Verificou-se um ligeiro aumento do valor do pH ao longo da estabilidade em ambas as preparações e nas duas condições de armazenamento (Figura 3). Os valores de pH variaram entre 8,1 e 8,5, sendo que os valores mais altos se verificaram nos produtos conservados sob refrigeração. Deste modo, pode-se concluir que as duas preparações apresentam uma estabilidade semelhante relativamente ao pH.

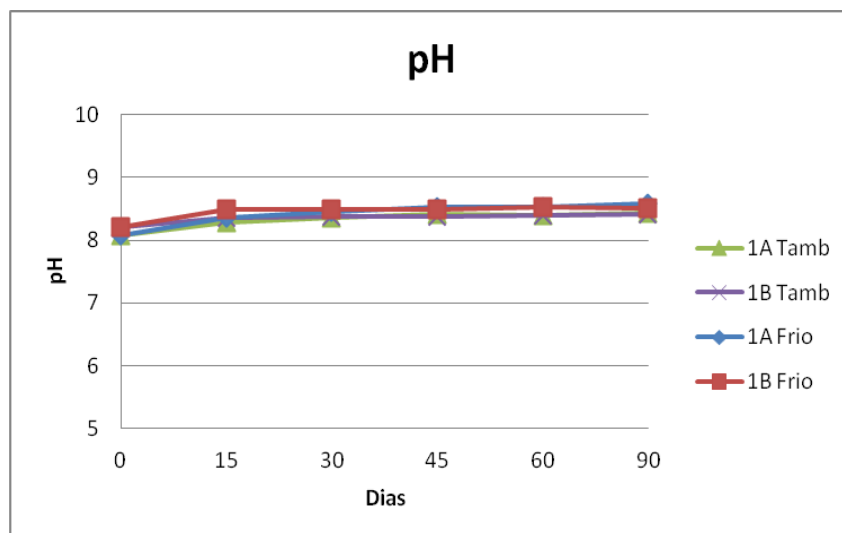


Figura 3: pH das preparações durante o estudo de estabilidade

Microbiologia

Ambas as preparações mostraram-se contaminadas aquando da preparação. Tal facto considera-se que tenha ocorrido em consequência de contaminação durante o processo de preparação visto que, para preparações orais, não é preconizada a utilização de material esterilizado e é possível que algum material ou a água utilizada tivessem sido contaminados no processo de fabrico.

Em suma pode-se concluir que a alteração do bicarbonato injetável pelo bicarbonato em pó não tem qualquer impacto nas propriedades da suspensão após fabrico, tal como durante a estabilidade.

2.3.1. “Screening” de agentes viscosificantes

Nestas preparações o bicarbonato de sódio foi adicionado sob a forma de pó, sendo a formulação 1B utilizada como controlo.

Características organoléticas

Todas as preparações apresentaram características de cor, textura e odor semelhantes à formulação controlo, estas características encontram-se descritas no ponto 2.3.1.

Relativamente à viscosidade das formulações, e como esperado, a formulação controlo aparentou ser mais fluída do que as restantes.

Ao longo do tempo verificou-se que as propriedades organoléticas das preparações não se alteraram em ambas as condições de conservação.

Viscosidade

A viscosidade alcançada foi superior à do controlo (5 cP) e variou de 25.9 cP a 4352 cP, na seguinte ordem crescente de viscosidade: metilcelulose 0,5% > goma xantana 0,5% > metilcelulose 2,0% > hipromelose 2,0% (tabela 5). De salientar que as formulações contendo hipromelose 2,0% e metilcelulose 2,0% apresentaram dificuldades na preparação, sendo as mais difíceis de manipular devido à sua viscosidade elevada.

Tabela 5: Resultados da viscosidade das diversas preparações aquando da sua preparação

FORMULAÇÃO	VISCOSIDADE (<i>centiPoise</i>)
1B	5
Metilcelulose 0.5%	25,9
Metilcelulose 2.0%	1308
Hipromelose 2.0%	4352
Goma xantana 0.5%	275,6

Com base na tabela 5, é possível observar que a viscosidade da suspensão de hipromelose (HPMC) a 2% apresenta uma viscosidade extremamente elevada. Destas apenas a formulação com goma xantana apresenta uma viscosidade dentro dos valores pretendidos 100-500 centiPoise.

Relativamente ao impacto do tipo e concentração de agentes viscosificantes considera-se que a inclusão destes alterou significativamente a viscosidade da preparação.

No geral, as preparações armazenadas no frio (2-8°C) apresentaram uma viscosidade ligeiramente superior relativamente às preparações armazenadas à temperatura ambiente.

A preparação com goma xantana demonstrou um aumento significativo da viscosidade ao longo do tempo quando conservada a temperatura ambiente, facto não verificado na preparação a frio. As preparações com metilcelulose e hipromelose mostraram um ligeiro

aumento da viscosidade quando conservadas a frio relativamente às amostras conservadas à temperatura ambiente (figura 4 e 5), mas relativamente constante ao longo do tempo.

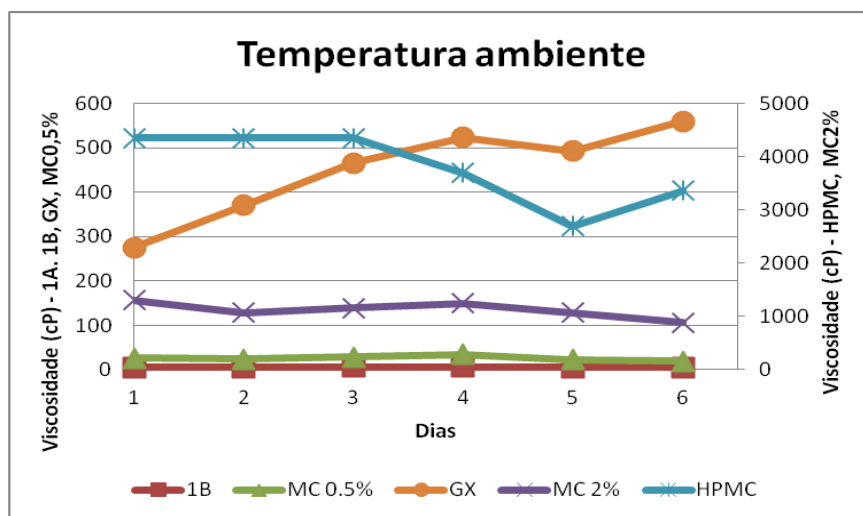


Figura 4: Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade realizado à temperatura ambiente

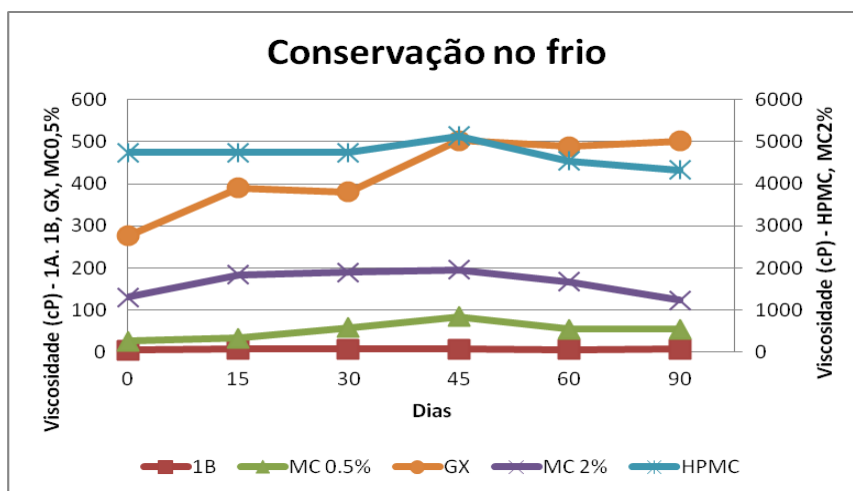


Figura 5: Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade realizado nas amostras conservadas no frio

pH

Todas as formulações apresentaram um valor de pH muito próximo variando entre 8,1 e 8,3 (figura 6). Deste modo, considera-se que a inclusão de agentes viscosificantes não alterou o pH da preparação.

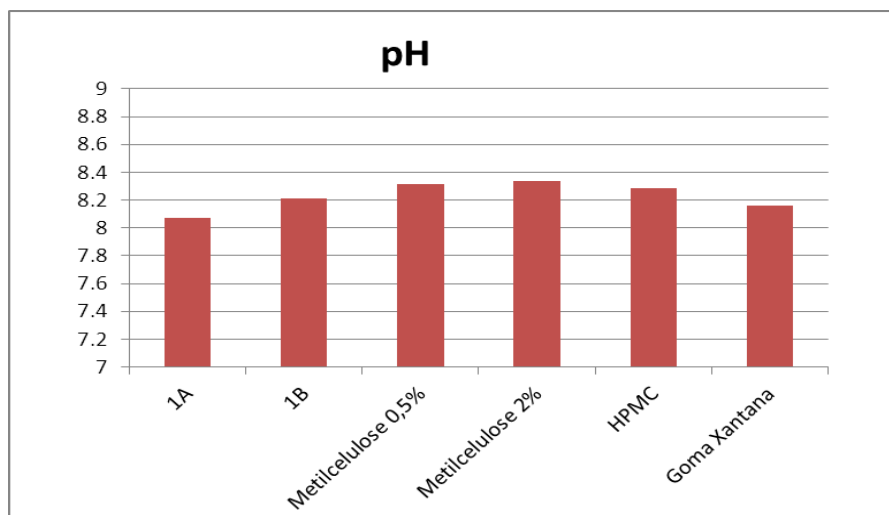


Figura 5: Resultados do pH das diversas preparações aquando da sua preparação

Relativamente ao pH verificou-se um ligeiro aumento do valor do pH ao longo da estabilidade para a maioria das formulações e em ambas as condições de conservação, sendo que os valores mais altos se verificaram nos produtos conservados a frio (figura 7 e 8). A exceção foi a formulação contendo goma xantana (figura 7) que demonstrou um decréscimo significativo no pH a temperatura ambiente. O decréscimo de pH não foi observado nas formulações armazenadas a 2-8°C.

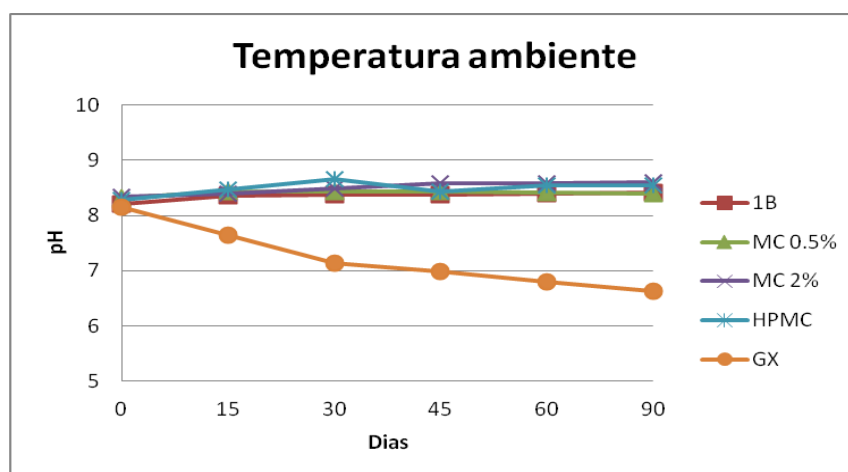


Figura 6: pH das preparações durante o estudo de estabilidade realizado à temperatura ambiente

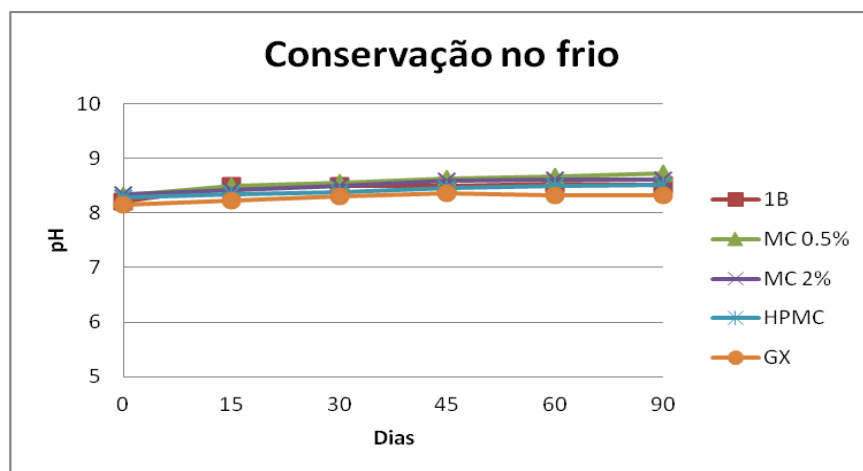


Figura 7: pH das preparações durante o estudo de estabilidade realizado nas amostras conservadas no frio

Microbiologia

As preparações mostraram-se contaminadas aquando da preparação. Tal facto, considera-se que tenha ocorrido em consequência de uma inadequada preparação, pelo que não foi possível inferir o impacto da alteração em estudo neste parâmetro.

2.4. Discussão

As formulações contendo bicarbonato de sódio injetável (1A) e a sua forma em pó (1B) apresentaram propriedades semelhantes em todos os parâmetros analisados. A utilização do bicarbonato de sódio não afetou negativamente o processo de manufatura, sendo assim, a substituição de bicarbonato de sódio injetável pela forma em pó pode ser efetiva e vantajosa de uma perspetiva económica.

De acordo com os resultados obtidos concordantes em ambas as formulações, o bicarbonato de sódio em pó pode efetivamente substituir o uso do bicarbonato de sódio injetável sem afetar as propriedades do produto, sendo economicamente vantajoso.

A inclusão dos agentes viscosificantes nas concentrações testadas aumentou significativamente a viscosidade das formulações, como expectável. Este aspeto pode potenciar a adesão dos componentes ativos à mucosa, melhorando a sua eficácia terapêutica.

Das formulações estudadas, concluímos que a inclusão de hipromelose e metilcelulose a 2,0% não é aconselhada uma vez que a viscosidade alcançada é demasiado elevada. Ambas as formulações não seguem o recomendado para administração oral (100-500 cP) e dificultam o processo de preparação da formulação.

A formulação contendo metilcelulose a 0,5% apresentou uma viscosidade ligeiramente inferior ao desejado. Sendo assim, na parte II do trabalho foi desenvolvida uma nova formulação contendo 1,0% de metilcelulose, por ser expectável apresentar uma viscosidade mais adequada.

A formulação contendo goma xantana apresentou boas propriedades, no entanto, a sua estabilidade deve ser reavaliada. O decréscimo nos valores de pH detetado a temperatura ambiente poderá estar relacionado com degradação química de algum dos componentes, ou degradação microbiológica da goma xantana. Destes, o mais provável será a degradação microbiológica, uma vez que tanto a nistatina como a lidocaína são bastante estáveis a este pH. A maioria dos produtos de degradação de compostos polissacarídeos, como a goma, são ácidos, o que faria baixar o pH.

À excepção do caso da goma xantana armazenada a temperatura ambiente, o pH das formulações oscilou entre 8,07 a 8,72, concordante com o recomendado para formulações de uso bucal.

Com base nos resultados deste estudo, a forma em pó do bicarbonato de sódio deixa de ser um parâmetro crítico do processo para passar a estar controlado e a gerar continuamente resultados que cumprem com os CQA's. Da mesma forma, a seleção de agentes viscosificantes permite, pelo menos parcialmente, o cumprimento dos CQA's.

Na tabela 6 seguinte pode-se visualizar o atual impacto dos CPP's nos CQA's.

Tabela 6: Impacto atual dos CPP's nos CQA's

CPP \ CQA	Ser mais barato do que o manipulado	Ter viscosidade entre 100 e 300 centiPoise	Ter pH entre 8,0 e 9,0	Ter estabilidade superior a 60 dias	Ser palatável
Nistatina					
Lidocaína					
Bicarbonato de sódio					
Viscosificantes					
Conservantes					
	Risco baixo	Risco médio	Risco alto		

No sentido de garantir a estabilidade das formulações de forma a ser atribuído um prazo de estabilidade superior a 14 dias, na parte II do trabalho foram desenvolvidas formulações com adição de conservante (metilparabeno).

3. Parte II

3.1. Enquadramento

A parte II do trabalho surge no seguimento da parte I após análise cuidada das conclusões obtidas e deteção dos ajustes mais pertinentes a serem considerados. Pudemos constatar que a inclusão de agentes viscosificantes como a hipromelose e a metilcelulose a concentrações de 2.0% não é recomendada para formulações de uso bucal. Sendo assim, por apresentarem uma viscosidade muito superior ao ideal e dificultarem o processo de preparação, não foram selecionadas para dar seguimento ao estudo. No entanto, foi desenvolvida uma nova formulação com adição de metilcelulose numa concentração inferior (1.0%) por ser esperado que alcance uma viscosidade mais adequada.

Pela análise dos resultados obtidos com a parte I do trabalho (nomeadamente o decréscimo de pH no caso da formulação com goma xantana a temperatura ambiente) e no sentido de prolongar o prazo de estabilidade do produto, foi evidenciada a necessidade de adição de um conservante.

Os conservantes são requeridos em muitas suspensões e os mais comumente utilizados são o metilparabeno e o propilparabeno. Para este estudo foi selecionado apenas o metilparabeno, pois o propilparabeno apresenta limitações de uso por parte da agência europeia do medicamento (EMA).^[29]

Metilparabeno

O metilparabeno é extensivamente usado como um conservante antimicrobiano em produtos cosméticos, alimentares e formulações farmacêuticas.

Pode ser utilizado isoladamente ou combinado com outros parabenos ou agentes antimicrobianos. Os parabenos são efetivos a uma vasta gama de pH e possuem uma atividade antimicrobiana de largo espectro. No entanto, podem causar um efeito anestésico na língua. Dissolvem lentamente e podem requerer o uso de água fervida para acelerar o processo.

Devido à sua baixa solubilidade, os sais de parabenos são mais frequentemente utilizados em formulações.

O metilparabeno apresenta-se como inodoro, na forma de sais incolores ou como um pó cristalino de coloração branca.

Para o metilparabeno, o nível utilizado considerado aceite é de 0,025-0,20%.^[27]

Foram desenvolvidas novas formulações, são elas: formulação controlo (n1B, à semelhança da 1B presente na fase inicial do trabalho), formulação contendo goma xantana (nGX) e duas formulações às quais foram adicionados derivados de celulose - metilcelulose a 0.5% (nMC 0.5%) e metilcelulose a 1.0% (nMc 1.0%). A todas as formulações testadas na parte II do trabalho foi acrescentado metilparabeno.

3.2. Resultados

Características organolépticas

A introdução do metilparabeno não alterou as propriedades organolépticas das formulações. Todas as formulações mantiveram a sua aparência original durante o período de análise laboratorial.

pH

Todas as formulações apresentaram um pH adequado e valores de pH similares (figura 9), ajustáveis ao recomendado para uso bucal, variando entre 8,04 a 8,52. A inclusão de agentes viscosificantes não afetou o pH das formulações quando comparados com o controlo - n1B. Não se detetou o decréscimo de pH da formulação contendo goma xantana a temperatura ambiente evidenciado na parte I do trabalho.

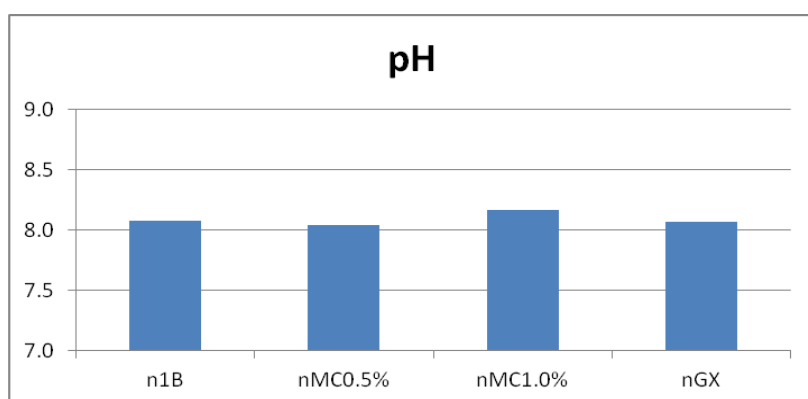


Figura 8: Resultados do pH das diversas preparações aquando da sua preparação

Ao longo dos 3 meses de estudo, o pH manteve-se estável para todas as formulações a ambas as condições de armazenamento: temperatura ambiente (figura 10) e 2-8°C (figura 11).

Em ambas as condições, foi observado um ligeiro aumento de pH (cerca de 0,2%) entre o T = 0 e o T = 15 dias, após o qual os valores se mantiveram constantes para todas as formulações.

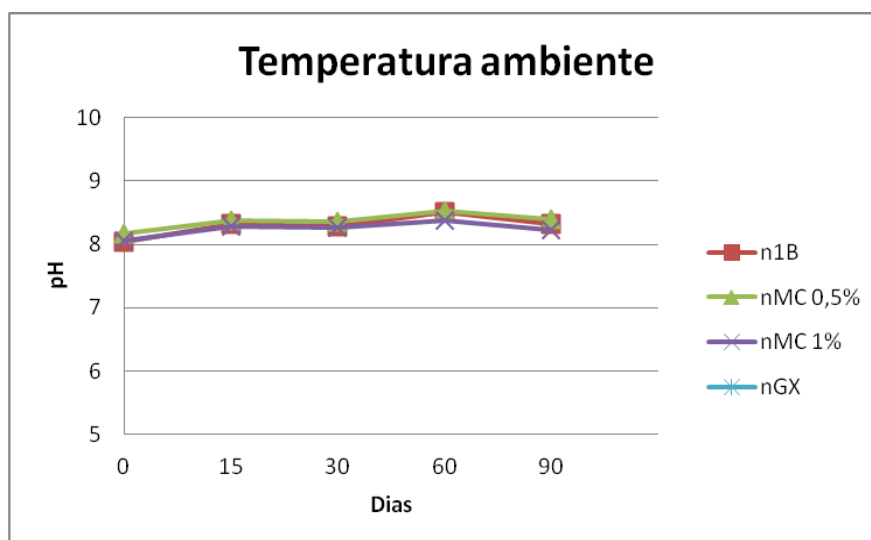


Figura 9: pH das preparações durante o estudo de estabilidade realizado à temperatura ambiente

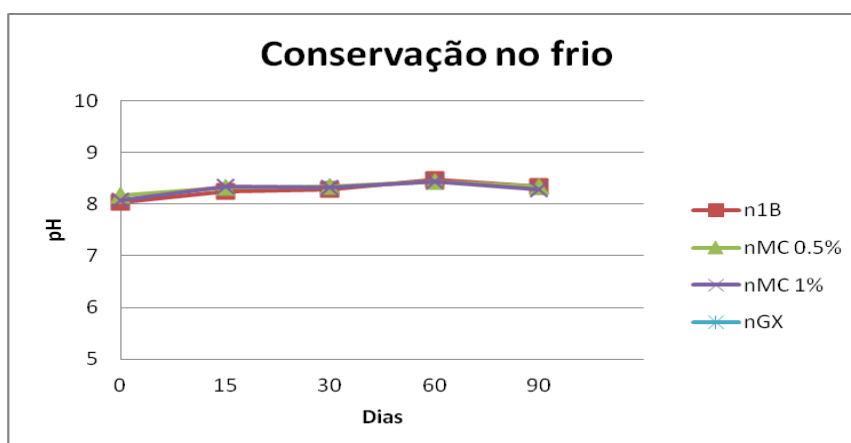


Figura 10: pH das preparações durante o estudo de estabilidade realizado nas amostras conservadas no frio

Viscosidade

A viscosidade das formulações revelou-se bastante diferente (figura 12) dependendo do excipiente utilizado e da respetiva concentração em que foi adicionado à formulação. A formulação controlo apresentou-se com uma viscosidade de, aproximadamente, 5 cP e a formulação contendo goma xantana rondou valores de 280 cP.

Como expectável, o aumento da concentração de metilcelulose também aumentou a viscosidade de 25 cPs (nMC 0,5%) para 110 cPs (nMC 1,0%).

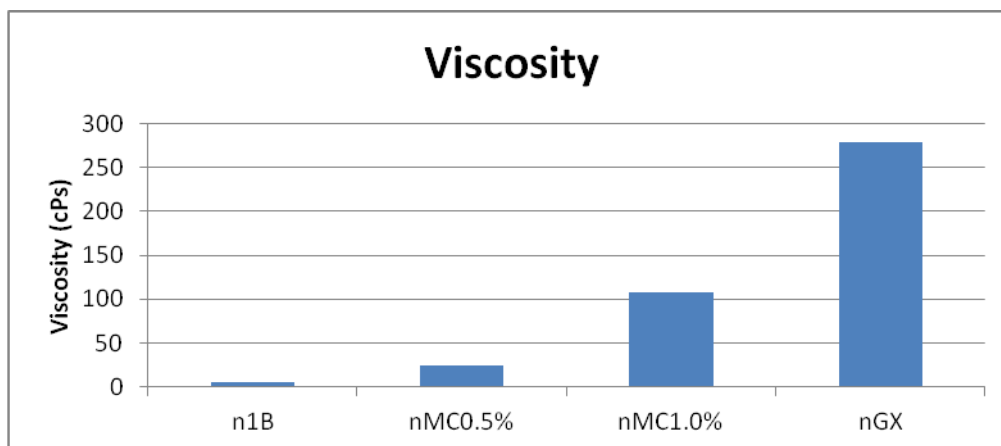


Figura 11: Resultados da viscosidade das diversas preparações aquando da sua preparação

O objetivo do trabalho prende-se com o desenvolvimento de uma preparação com um valor de viscosidade entre 100 e 500 cP, o que significa que a formulação não é fluída nem viscosa demais. Portanto, pudemos concluir que a formulação controlo e a formulação contendo 0,5% de metilcelulose não apresentaram valores de viscosidade que se enquadrem na gama de viscosidade desejável.

Apesar das ligeiras diferenças detetadas entre as formulações, a viscosidade foi estável e praticamente constante durante o período de estudo para todas as formulações a temperatura ambiente (figura 13). Observando-se apenas um ligeiro aumento da viscosidade na formulação contendo goma xantana.

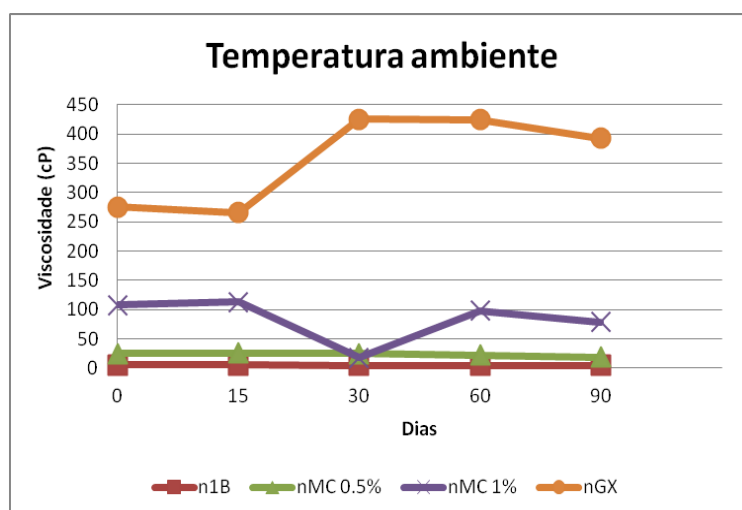


Figura 12: Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade realizado à temperatura ambiente

Relativamente à condição de armazenamento 2-8°C (figura 14), foi observado um aumento na viscosidade das formulações contendo goma xantana (nGX) e metilcelulose a 1,0% (nMC1%). Porém, os valores obtidos encontram-se dentro do intervalo de viscosidade desejada (100-500 cP). Este aumento pode ser atribuído à redução de elasticidade dos polímeros sob condições de temperatura inferiores.

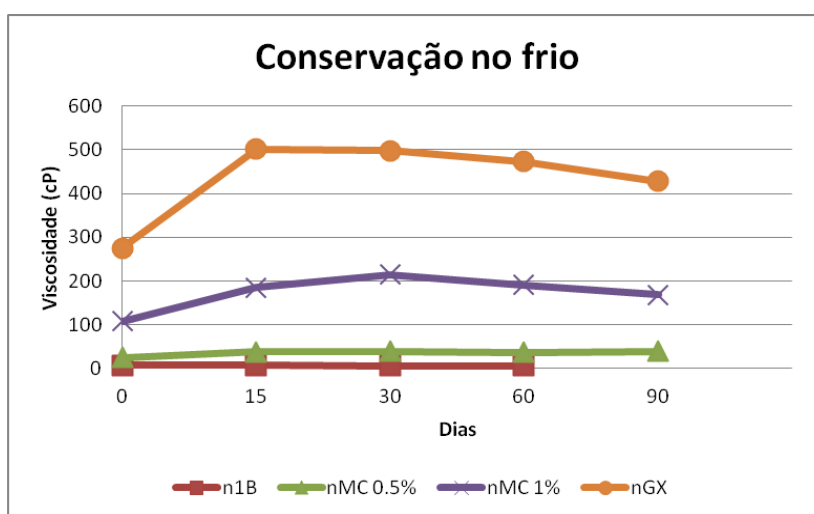


Figura 13: Viscosidade das preparações durante o estudo de estabilidade realizado nas amostras conservadas no frio

Microbiologia

Todas as formulações apresentaram-se livres de contaminação durante todo o período de estudo. Os resultados obtidos encontram-se no anexo I.

3.3. Discussão

O metilparabeno adicionado às novas formulações cumpriu o propósito para o qual foi adicionado. Foi observado um efeito positivo na estabilidade microbiológica das formulações, beneficiando o prazo de estabilidade. Foi possível colmatar o decréscimo de pH da formulação contendo goma xantana a temperatura ambiente detetado na parte I do estudo. Este resultado sustenta a hipótese da alteração observada anteriormente se dever a contaminação microbiológica na preparação.

Pudemos comprovar pelos resultados obtidos que é possível estender o prazo de validade a, pelo menos, 3 meses. Tendo em conta de que o prazo inicial garantia apenas a estabilidade da formulação por 14 dias, esta adição torna-se altamente vantajosa.

Constatámos que a formulação contendo metilcelulose a 0,5% apresentou uma viscosidade ligeiramente inferior ao recomendado e, por esse motivo, deve ser desconsiderada para estudos futuros.

Concluimos que a formulação com melhores características para ser aplicada no tratamento da mucosite oral é a formulação contendo bicarbonato de sódio em pó, nistatina, lidocaína, metilparabeno e metilcelulose 1,0% ou goma xantana 0,5%, uma vez que ambas as formulações permitem um aumento no período de contato dos componentes ativos com a mucosa danificada, provavelmente potenciando a sua eficácia terapêutica. Adicionalmente, tanto a formulação nMC 1% como a nGX mostraram propriedades físicas e químicas adequadas e são estáveis durante, pelo menos, 3 meses.

Com base nos resultados deste estudo, a presença de conservantes deixa de ser um parâmetro crítico do processo para passar a estar controlado e a gerar continuamente resultados que cumprem com os CQA's. De igual modo, a seleção de viscosificantes permite o cumprimento de todos os CQA's, à exceção da palatabilidade.

Na tabela 7 seguinte pode-se visualizar o impacto atual dos CPP's nos CQA's.

Tabela 7: Impacto atual dos CPPS's e CQA's

CQA \ CPP	Ser mais barato do que o manipulado	Ter viscosidade entre 100 e 500 centiPoise	Ter pH entre 8,0 e 9,0	Ter estabilidade superior a 60 dias	Ser palatável
Nistatina					
Lidocaína					
Bicarbonato de sódio					
Viscosificantes					
Conservantes					
	Risco baixo	Risco médio	Risco alto		

4. Parte III

4.1. Introdução

Análise sensorial

A Análise sensorial é uma ciência que aplica os princípios do desenho experimental e análise estatística à utilização dos sentidos, tais como, cheiro, visão, tato, paladar ou audição, na avaliação de produtos.^[30]

A percepção sensorial está profundamente relacionada com os sentidos, porém a relação entre um estímulo físico e a resposta fisiológica é pouco conhecida.^[30]

Contudo de uma forma geral pode considerar-se a percepção sensorial da seguinte forma:

1. Aspeto - visão;
2. Cheiro, aroma - olfato;
3. Consistência e a textura - tato;
4. Sabor - paladar;
5. Som - audição

No caso das preparações farmacêuticas, e em especial nas preparações líquidas para administração ou aplicação oral, é fundamental que estas tenham uma boa aceitação por parte dos doentes. Deste modo, é conveniente que, durante o desenvolvimento deste tipo de preparações, a análise sensorial e, em especial, a palatabilidade sejam avaliados.

A análise sensorial utiliza painéis de avaliadores, nos quais os produtos são testados e as respostas destes é registada e posteriormente analisada. Através da realização de análise estatística é possível retirar conclusões relativas aos produtos em avaliação.

A análise sensorial recorre frequentemente a testes de escalas, estes indicam o tipo ou a intensidade de uma resposta sensorial. As escalas são classificadas em quatro classes:

- nominal,
- ordinal,
- de intervalo,
- de proporção.

Os testes de análise sensorial podem ser divididos em 3 tipos: [30,31,32,33]

- **Testes discriminatórios**
- **Testes descritivos**
- **Testes afetivos**

Os **testes sensoriais discriminatórios** são também designados por testes de diferença. Estes testes são objetivos, onde a opinião dos avaliadores é minimizada. Os avaliadores indicam, por comparação, se existem diferenças entre amostras. Os testes discriminatórios mais usuais são: [32,33]

- Duo-trio
- Triangular
- Ordenação
- Comparação pareada
- Comparação múltipla ou de diferença do controlo

Os **testes sensoriais descritivos** descrevem os componentes ou parâmetros sensoriais e medem a intensidade a que são percecionados. Por exemplo, descrição do aroma de uma suspensão entre: banana, morango, laranja, etc. [32, 33, 34]

Os **testes afetivos** consistem na avaliação emocional do avaliador relativamente a um produto em comparação com outro(s). Os testes afetivos podem ser classificados em duas categorias: de preferência (escolha) e de aceitação (categoria). [32, 33, 34]

Nos estudos sensoriais, é fundamental uma seleção adequada dos sujeitos a ser testados. De igual modo, o seu estado e ambiente durante a avaliação é crucial. [31] No caso concreto dos estudos de palatabilidade, os avaliados devem estar calmos, sem comer ou fumar pelo menos duas horas antes da avaliação. [31]

A forma de apresentação da amostra é, também, muito importante. Assim, as amostras devem ser codificadas para que os avaliados não possam ser condicionados pela identificação desta, e devem ser apresentadas de forma aleatória aos diferentes avaliados de forma a impedir a sensibilização pela sequência de amostras.

As amostras devem estar à temperatura ambiente para evitar alterações na perceção dos avaliados devido ao efeito da temperatura na palatabilidade. [31,32,33,34]

No presente estudo, pretendeu-se avaliar a palatabilidade de três formulações, previamente seleccionadas na parte II deste trabalho, através da realização de um teste afectivo utilizando uma escala hedónica.

4.2. Materiais e Métodos

As três formulações testadas na análise sensorial descrita na parte III do trabalho foram: 1B (controlo), MC 1,0% e GX, previamente preparadas de acordo com o descrito anteriormente na Parte II - Materiais e Métodos (referência).

Este estudo foi conduzido após aprovação de protocolo pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (Código de aprovação: CE-FCS-2013-012), tendo por base o estudo NP15743 da Hoffmann-La Roche.^[35] O ensaio foi cruzado com ocultação (ao indivíduo avaliado).

As formulações testadas foram acondicionadas em frascos de vidro âmbar identificadas com as letras A, B e C, sem ser revelada a sua composição qualitativa e quantitativa total. Os indivíduos foram apenas informados de que todas as formulações contêm nistatina, lidocaína, bicarbonato de sódio e metilparabeno para descartar alergia aos componentes ativos. A formulação A corresponde ao controlo (n1B), a formulação B corresponde à formulação à qual foi adicionada metilcelulose a 1,0% (nMC 1,0%) e a formulação C à formulação que contém goma xantana (nGX).

O recrutamento dos indivíduos para o estudo foi da responsabilidade dos autores do projeto. Foram seleccionados doze voluntários saudáveis (seis homens e seis mulheres) com idades compreendidas entre 22 e 57 anos.

A seleção dos voluntários seguiu os seguintes critérios de inclusão:

- a) Assinar um documento de consentimento informado para a participação no estudo.
- b) Homens e/ou mulheres com idades compreendidas entre os 18 e 65 anos
- c) Saudáveis

Indivíduos apresentando algum dos seguintes critérios foram excluídos do estudo:

- a) Encontrar-se a tomar algum tipo de medicação crónica
- b) Hipersensibilidade a algum dos seguintes componentes: metilparabeno, lidocaína e nistatina
- c) Presença de lesões na mucosa oral

Os voluntários foram devidamente informados de todos os procedimentos a que se submeteram bem como do objetivo do teste. Foram transmitidos todos os cuidados e orientações a fim de alcançar o melhor resultado e foi sublinhada a questão de que os voluntários deveriam alertar imediatamente os responsáveis pela análise sensorial de qualquer alteração/problema que porventura pudesse surgir. O produto a ser testado é habitualmente preparado, nomeadamente em ambiente Hospitalar, e as variações dessa formulação pela inclusão de excipientes viscosificantes de grau farmacopeico que são largamente utilizados em outros compostos manipulados, bem como formulações comerciais, pelo que não era esperado que os indivíduos estudados fossem postos em risco. De igual modo, a preparação não se destinava a ser deglutida pelo que não era expectável efeito sistémico relevante. Foi sublinhado o aspeto de que os voluntários têm o direito de não participar ou de se retirar do estudo, a qualquer momento, sem que isto representasse qualquer tipo de constrangimento dentro da instituição onde o projeto foi desenvolvido. Foi garantida a confidencialidade e privacidade dos dados recolhidos, de acesso restrito aos autores do projeto.

As formulações foram testadas individualmente num ambiente livre de distrações sensoriais para os avaliadores.

Os voluntários testaram todas as formulações por ordem aleatória. As formulações foram disponibilizadas individualmente e mantidas na boca durante 5 a 10 segundos, sem deglutir. De seguida, a preparação foi rejeitada. Entre cada teste de palatibilidade, os voluntários bochecharam com água para eliminar o sabor da formulação anterior. Cada voluntário classificou a formulação de acordo com os seguintes critérios: sabor, sensação na boca e sensação após rejeição da preparação numa escala de 1 (menos apreciado) a 5 (mais apreciado), disponibilizada na ficha de avaliação sensorial das formulações. De forma a garantir a qualidade das preparações estas foram conservadas no frio até data do teste e analisadas sob o ponto de vista microbiológico no dia anterior à realização do estudo.

4.3. Resultados

Os voluntários reportaram uma sensação agradável e de frescura na boca após a análise sensorial. Referiram ainda uma sensação de dormência na boca. Esta dormência é expectável e justifica-se pelo efeito anestésico da lidocaína.

A formulação B (nMC 1,0%) apresentou o resultado menos satisfatório em todos os parâmetros testados e portanto foi considerada a menos palatável. (figura 15).

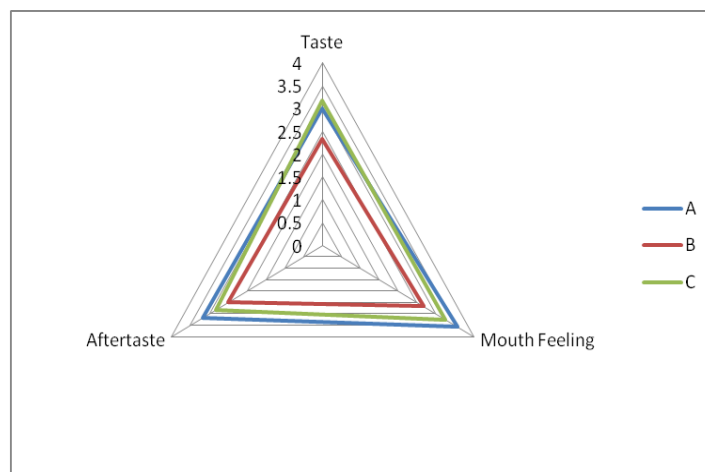


Figura 14: Classificação global de cada formulação.

A formulação A (controlo sem adição de qualquer agente viscosificante, n1B) foi a mais aceite relativamente ao critério de sensação na boca e sensação após rejeição.

Embora pouco aceite, A formulação C (nGX) apresentou o melhor sabor e foi a segunda preferida relativamente a sensação na boca e sensação após rejeição.

O período de contato aumentado entre os componentes ativos da preparação e as papilas gustativas alcançado pelas formulações contendo agentes viscosificantes foi considerado desagradável pelos avaliadores e pode ser a razão pela preferência da formulação controlo relativamente a sensação na boca e sensação após rejeição. Apesar disto a formulação contendo goma xantana foi a que apresentou o melhor de entre as testadas.

A figura 16 evidencia que não se constatou diferença em género na avaliação das formulações.

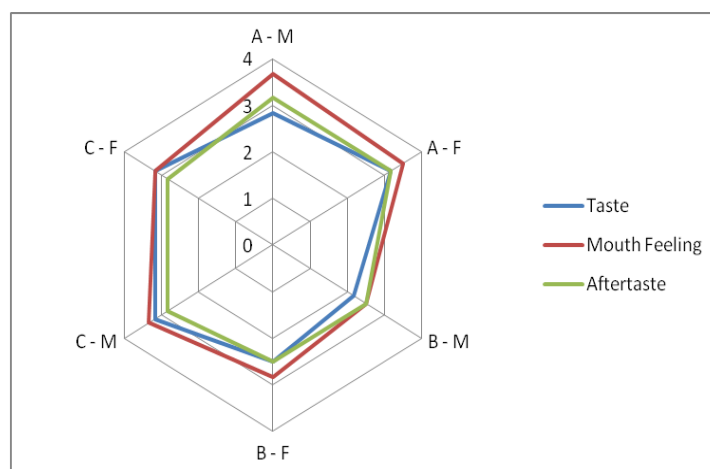


Figura 15: Classificação de cada formulação por género (Homem - H; Mulher - M)

4.4. Conclusão

A inclusão de agentes viscosificantes tem como principal objetivo potenciar a eficácia da formulação. Embora bem aceite, a sua inclusão teve um impacto negativo nas propriedades palatáveis da formulação.

Os voluntários ofereceram alguma resistência à consistência da formulação proporcionada pelos agentes viscosificantes. No entanto, a seleção de um agente viscosificante adequado, como a goma xantana, pode reduzir este impacto negativo.

Adicionalmente, a otimização do sabor da formulação por introdução de um edulcorante e/ou aroma pode melhorar as propriedades sensoriais da formulação de forma a torná-la mais apelativa ao doente.

Com base nos resultados deste estudo, todos os parâmetros críticos do processo passam a estar controlados e a gerar continuamente resultados que cumprem com os CQA's.

Na Tabela 8 pode-se visualizar o impacto atual dos CPP's nos CQA's.

Tabela 8: Impacto atual dos CPP's nos CQA's no final do estudo

CQA CPP	Ser mais barato do que o manipulado	Ter viscosidade entre 100 e 500 centiPoise	Ter pH entre 8,0 e 9,0	Ter estabilidade superior a 60 dias	Ser palatável
Nistatina					
Lidocaina					
Bicarbonato de sódio					
Viscosificantes					
Conservantes					
	Risco baixo	Risco médio	Risco alto		

5. Limitações do estudo

A principal limitação do estudo prende-se com o facto de não ter sido realizado o doseamento da nistatina e da lidocaína, que poderia beneficiar o trabalho e corroborar as conclusões obtidas. No entanto, as características organolépticas das formulações mantiveram-se constantes ao longo dos 3 meses e o pH manteve-se estável apenas com ligeiras oscilações não significativas o que, indiretamente, pode funcionar como indicador de estabilidade química, tal como observado por Cirillo et al, que detetaram que o decréscimo do doseamento das suas preparações foi acompanhado por um decréscimo do pH destas. Adicionalmente, há evidências de que a nistatina e a lidocaína se mantêm estáveis nas gamas de pH estudadas.^[17]

6. Perspetivas futuras

De acordo com o exposto no ponto anterior, o doseamento da nistatina e lidocaína e seus produtos de degradação constitui um importante estudo a ser desenvolvido para as formulações selecionadas e controlo.

No sentido de potenciar as formulações nMC 1.0% e nGX e, tendo por base as conclusões da parte III do trabalho, seria interessante explorar a adição de agentes edulcorantes ou aromatizantes. Os edulcorantes são adicionados às suspensões para produzir uma formulação mais palatável, para mascarar o sabor da substância ativa e/ou outros componentes. Alguns exemplos de edulcorantes frequentemente usados em formulações e que poderiam ser incluídos na preparação estudada são: sacarina sódica, aspartame, acesulfame K, manitol, sorbitol, entre outros. Para aumentar a aceitação do produto por parte do doente, também se poderia optar por agentes aromatizantes.

A formulação nMC 1,0% e nGX revelaram-se promissoras e mais vantajosas, do ponto de vista tecnológico do que as restantes. Seria recomendado estudá-las clinicamente em comparação com o controlo e verificar se a inclusão dos agentes viscosificantes potenciou a eficácia das formulações tal como desejado. Adicionalmente o perfil de segurança/tolerância à formulação também deverá ser estudado comparativamente visto que o prolongamento do tempo de permanência da formulação na mucosa oral pode resultar não só no aumento de eficácia, como também no perfil de reações adversas.

A elaboração de uma monografia relativa aos manipulados que se concluiu serem mais promissores após o trabalho (nMC 1,0% e nGX), à semelhança das monografias que constam do Formulário Galénico Português, permitirá a sua divulgação e utilização na prática clínica. A construção desta informação, do ponto de vista tecnológico, encontra-se em curso.

7.Referências bibliográficas

- 1 - Scully C. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. Head Neck 2003 Dec;25(12):1057-70
- 2 - Scully C. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. Head Neck. 2004 Jan;26(1):77-84
- 3 - Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE: Management of oral mucositis in patients who have cancer. Dent Clin North Am 52 (1): 61-77, viii, 2008.
- 4 - Mead GM. Management of oral mucositis associated with cancer chemotherapy. Lancet 2002; 359: 815-816
- 5 - McGuire DB, Correa MEP, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. Support Care Cancer 2006;14(6):541-7.
- 6 - Albuquerque I. Prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis: a literatura review. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(2): 195-209
- 7 - Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiveing treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art NO.: CD001973. DOI: 1002/14651858.CD001973.pub4.
- 8 - Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, et al.: Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. Ann Oncol 20 (Suppl 4): 174-7, 2009.
- 9 - Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer. 2007;109(5):820-831
- 10 - National Cancer Institute: PDQ Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Revisto a 28/02/2013. Disponível em: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/healthprofessional>. Consultado a 05/04/2013.
- 11 - A. Wasko-Grabowska, et al. Efficiency of Supersaturated Calcium Phosphate Mouth Rinse Treatment in Patients Receiving High-Dose Melphalan or BEAM Prior to Autologous Blood Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. Transplantation Proceedings. 2011 Aug.
- 12 - Papas A et al. Bone Marrow Transplant 2003;31:705-712
- 13 - Haas M et al. 50th ASTRO congress 2008; abstract 2530
- 14 - About.com: Caphosol - Artificial Saliva - Prevention and Treatment of Oral Mucositis. Stephan, Pam. Date last modified: 07/10/2011. Available at: <http://breastcancer.about.com/od/generalsideeffects/a/caphosol.htm>

- 15 - Pacheco, A.F. Estudo da produção atual de medicamentos manipulados nos hospitais portugueses. Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação. UBI. 2013
- 16 - 8ª Farmacopeia Portuguesa; 1º Volume; 2005.
- 17 - The Merck Index
- 18 - Resumo das Características do Medicamento: Lidoject gel®. Aprovado a 28/09/2011. Disponível em www.infarmed.pt
- 19 - Resumo das Características do Medicamento: Mycostatin®. Aprovado a 28/09/2011. Disponível em www.infarmed.pt
- 20 - Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril
- 21 - Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
- 22 - Formulário Galénico Português.
- 23 - United States Pharmacopeia, 24th Ed.
- 24 - Niazi, Sarfaraz K. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Liquid Products. New York. Informa Healthcare. Volume three, second edition.
- 25 - Food and Drug Administration CDER, Guidance for Industry Q8 Pharmaceutical Development, May 2006.
- 26 - Food and Drug Administration CDER, Guidance for Industry Q8(R2) Pharmaceutical Development, November 2009.
- 27 - Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition
- 28 - Brookfield Digital Viscometer, Model DV-1 Prime, Operating Instructions, Manual No. M/07-022.
- 29 - EMA/CHMP/SWP/272921/2012. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143139.pdf
- 30 - Edgar Chambers and Mona Wolf, Sensory testing methods: Second edition, ASTM International, 1996
- 31 - Mary Andross, Flavour and flavour acceptance. Proceedings of the Nutrition Society, 20, pp 40-46, 1961
- 32 - Bruno Serão, Análise Sensorial de Alimentos - Capítulo 6, Métodos Físico-Químicos para Análise de Alimentos, pag 280 -317, 4 edição
- 33 - Irfan Hashmi, Sensory evaluation techniques, 18th Annual IAOM Conference (MEA District) Muscat-Oman, December 2007
- 34 - Eduardo Esteves, Análise Sensorial, Área departamental de engenharia alimentar, Faro, Fevereiro de 2009
- 35 - Estudo NP15743 da Hoffmann-La Roche. Disponível em <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NP15881>

Anexos

Anexo I: Leitura das placas de microbiologia

Preparação: 18/4/213			Tempo : 0 Dias		Leitura: 24/4/2013	
Bactérias (Meio TSA)						
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio		2º Ensaio	
1B	T. Ambiente	B1	4		0	
		B2	0		1	
		B3	2		0	
	T. Frio	B1	0		0	
		B2	0		2	
		B3	0		0	
MC 0,5%	T. Ambiente	B1	1		2	
		B2	0		0	
		B3	contaminado		0	
	T. Frio	B1	0		0	
		B2	0		0	
		B3	0		0	
MC 1%	T. Ambiente	B1	0		0	
		B2	0		contaminado	
		B3	0		0	
	T. Frio	B1	0		2	
		B2	0		0	
		B3	0		0	
Goma Xantana	T. Ambiente	B1	0		0	
		B2	0		0	
		B3	0		0	
	T. Frio	B1	1		1	
		B2	0		0	
		B3	0		0	
Fungos (Meio Sabouraud)						
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio		2º Ensaio	
1B	T. Ambiente	F1	0		0	
		F2	0		2	
		F3	0		0	
	T. Frio	F1	0		0	
		F2	0		0	
		F3	1		0	
MC 0,5%	T. Ambiente	F1	1		1	
		F2	0		1	
		F3	1		1	

	T. Frio	F1	0	0
		F2	1	0
		F3	0	0
MC 1%	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	1
		F3	0	0
	T. Frio	F1	1	0
		F2	0	0
		F3	0	0
Goma Xantana	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	1
		F3	0	0
	T. Frio	F1	2	0
		F2	0	0
		F3	0	0

Preparação: 1/5/2013 Tempo : 15 Dias Leitura: 5/5/2013				
Bactérias (Meio TSA)				
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio	2º Ensaio
1B	T. Ambiente	B1	0	1
		B2	0	0
		B3	2	0
	T. Frio	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
MC 0,5%	T. Ambiente	B1	0	0
		B2	0	1
		B3	0	1
	T. Frio	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
MC 1%	T. Ambiente	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
	T. Frio	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
Goma Xantana	T. Ambiente	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	contaminado	0

	T. Frio	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
Fungos (Meio Sabouraud)				
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio	2º Ensaio
1B	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	1	1
		F3	1	3
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
MC 0,5%	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
MC 1%	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	1	0
Goma Xantana	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	1
		F3	1	0
	T. Frio	F1	0	1
		F2	0	0
		F3	0	0

Preparação: 16 de Maio					Tempo : 30 Dias					Leitura: 20 Maio				
Bactérias (Meio TSA)														
Sol.	Temperatura		Diluição (1:10)		1º Ensaio					2º Ensaio				
1B	T. Ambiente		B1		0					0				
			B2		0					0				
			B3		0					0				
	T. Frio		B1		0					0				
			B2		0					0				
			B3		0					0				

MC 0,5%	T. Ambiente	B1	0	1
		B2	0	0
		B3	1	0
	T. Frio	B1	0	0
		B2	3	1
		B3	0	0
MC 1%	T. Ambiente	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
	T. Frio	B1	1	0
		B2	1	0
		B3	0	0
Goma Xantana	T. Ambiente	B1	1	0
		B2	0	0
		B3	1	1
	T. Frio	B1	5	0
		B2	1	0
		B3	0	1
Fungos (Meio Sabouraud)				
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio	2º Ensaio
1B	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
MC 0,5%	T. Ambiente	F1	1	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	2	contaminado
		F3	0	0
MC 1%	T. Ambiente	F1	0	1
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
Goma Xantana	T. Ambiente	F1	1	1
		F2	1	2
		F3	0	1
	T. Frio	F1	0	0
		F2	1	0

		F3	0	0
--	--	----	---	---

Preparação: 16 Junho		Tempo : 60 Dias		Leitura: 20 Junho	
Bactérias (Meio TSA)					
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio	2º Ensaio	
1B	T. Ambiente	B1	0	0	
		B2	0	0	
		B3	0	0	
	T. Frio	B1	5	0	
		B2	0	0	
		B3	0	1	
MC 0,5%	T. Ambiente	B1	0	0	
		B2	0	0	
		B3	0	0	
	T. Frio	B1	1	0	
		B2	0	0	
		B3	0	0	
MC 1%	T. Ambiente	B1	0	0	
		B2	0	0	
		B3	0	0	
	T. Frio	B1	0	0	
		B2	0	0	
		B3	2	0	
Goma Xantana	T. Ambiente	B1	1	0	
		B2	0	0	
		B3	0	0	
	T. Frio	B1	0	0	
		B2	0	0	
		B3	0	0	
Fungos (Meio Sabouraud)					
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio	2º Ensaio	
1B	T. Ambiente	F1	0	0	
		F2	0	0	
		F3	0	0	
	T. Frio	F1	8	10	
		F2	4	2	
		F3	1	0	
MC 0,5%	T. Ambiente	F1	0	0	
		F2	0	0	

	T. Frio	F3	0	0
		F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	2
MC 1%	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
Goma Xantana	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	1	0
		F2	0	1
		F3	0	0

Preparação: 23 de Julho Tempo : 90 Dias Leitura: 26 de Julho				
Bactérias (Meio TSA)				
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio	2º Ensaio
1B	T. Ambiente	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	1
	T. Frio	B1	1	0
		B2	0	0
		B3	0	0
MC 0,5%	T. Ambiente	B1	0	0
		B2	0	9
		B3	0	0
	T. Frio	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
MC 1%	T. Ambiente	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
	T. Frio	B1	0	0
		B2	0	0
		B3	0	0
Goma Xanta	T. Ambiente	B1	1	0
		B2	0	1

		B3	0	0
	T. Frio	B1	1	0
		B2	0	1
		B3	1	0
Fungos (Meio Sabouraud)				
Sol.	Temperatura	Diluição (1:10)	1º Ensaio	2º Ensaio
1B	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	1	1
		F3	0	0
MC 0,5%	T. Ambiente	F1	18	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
MC 1%	T. Ambiente	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0
Goma Xantana	T. Ambiente	F1	2	0
		F2	0	0
		F3	0	0
	T. Frio	F1	0	0
		F2	0	0
		F3	0	0